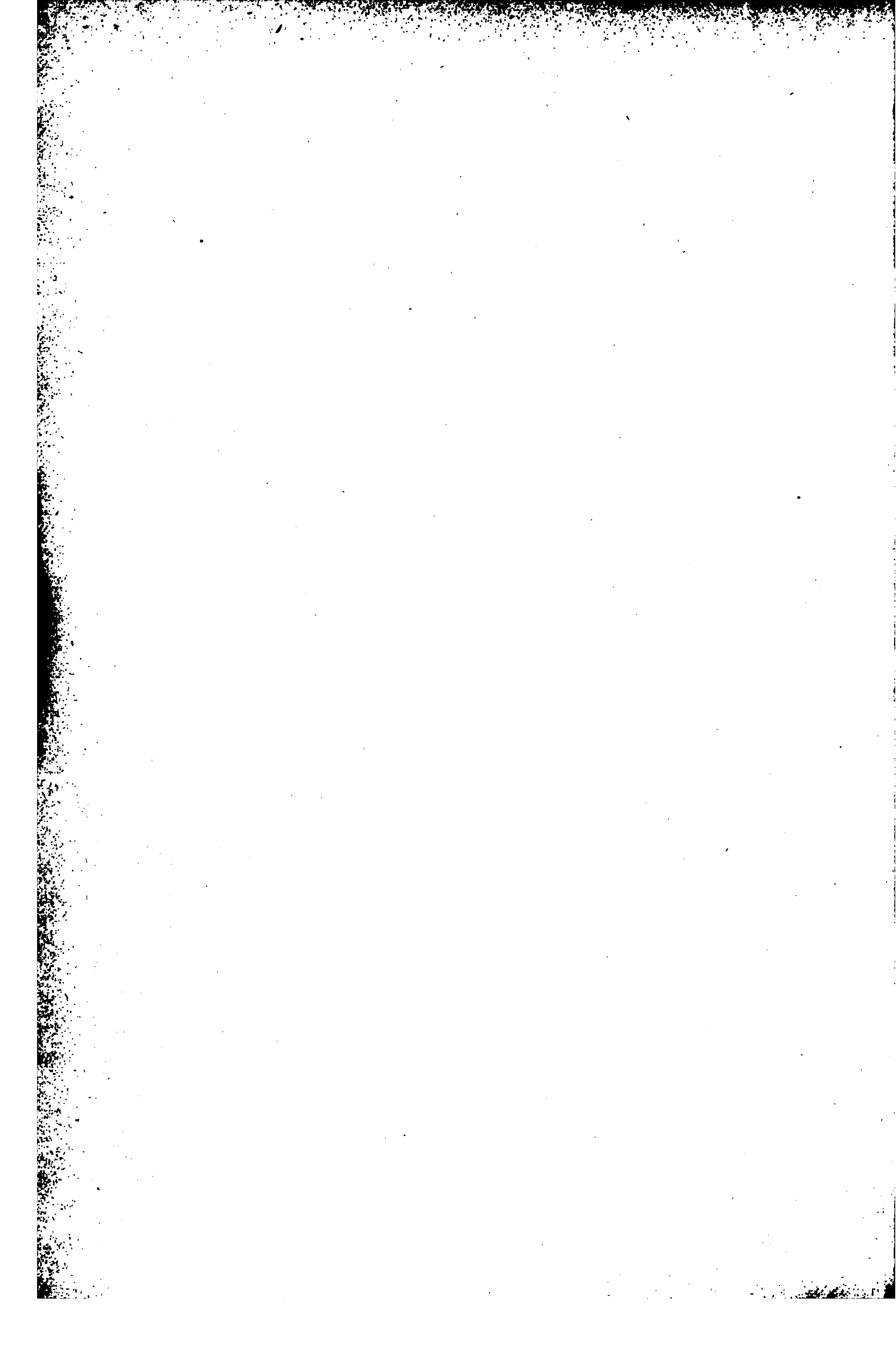




OHIO STATE UNIVERSITY
LETTERS
SCIENCE
ARTS
AGRICULTURE
KNOWLEDGE
1870
COLUMBUS O.
LIBRARY OF THE
·OHIO·STATE·
·UNIVERSITY·
THIS PLATE
THE GIFT OF
THE CLASS
OF
1890
T.E. French Del 1915.
A.N. Macdonald Sc



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN FREIBURG I. BR., PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. W. STRAUB**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN FREIBURG I. BR.

Sechsundneunzigster Band

(Mit 1 Tafel, 5 Abbildungen und 72 Kurven)



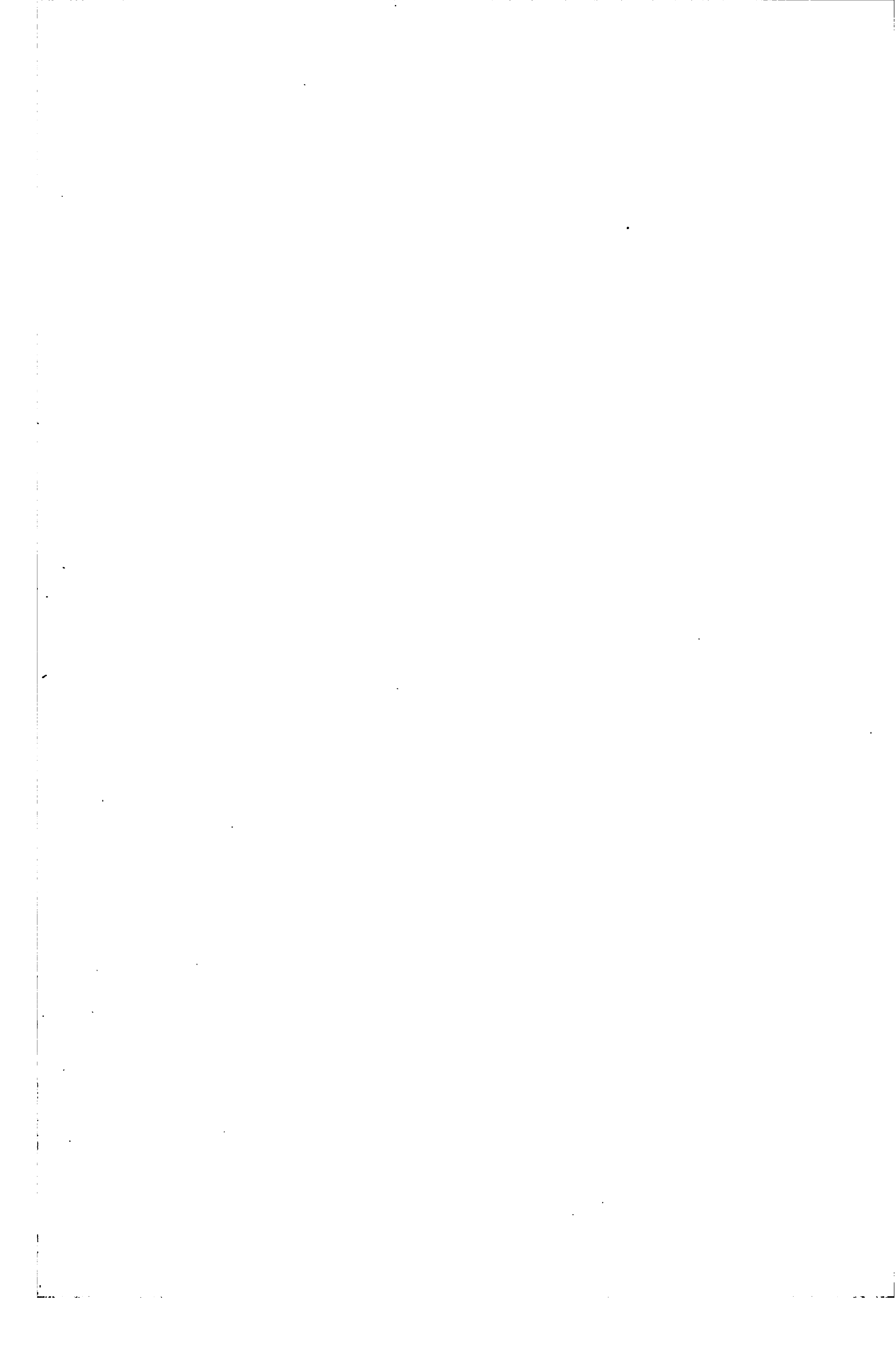
LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1923

Inhalt des 96. Bandes.





I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Untersuchungen am überlebenden Uterus.

I. Mitteilung: Zur Physiologie der Uterusbewegung.

Von

Arnold Holste.

(Mit 9 Kurven.)

(Eingegangen am 20. VI. 1922.)

Alle Versuche, die Physiologie des Uterus zu erforschen, sind, verglichen mit der Erkenntnis von Lebensvorgängen anderer Organe, verhältnismäßig neuen Datums. Wenn es auch in diesem Falle als fehlerhaft bezeichnet werden muß, die beim Tierexperiment gefundenen Tatsachen in vollem Umfange auf den Menschen zu übertragen, so kann man doch aus dem ersteren Schlüsse ziehen, welche zur Aufklärung schwer verständlicher Vorgänge bei der Geburt von großer Bedeutung sind. Um so mehr, als man in letzterer Zeit auch an überlebenden Stücken der menschlichen Gebärmutter physiologische Untersuchungen vorgenommen hat (Franz). Die Möglichkeiten, am Tiere den Uterus zu studieren, sind im Prinzip zwei. Entweder beobachtet man das Organ in continuo, d. h. im Zusammenhange mit dem Körper, oder nach geschehener Exstirpation im überlebenden Zustande. Zu den Versuchen benutzt sind Katzen, Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen. Die von den ersten Forschern in Anwendung gebrachten Verfahren waren recht primitiv und bestanden nach Freilegung des Organs lediglich in der Beobachtung mit dem Auge. Daß hierbei eine große Reihe von Fehlerquellen vorhanden war, liegt auf der Hand; vor allem beeinflußt die Austrocknung das Ergebnis in ungünstiger Weise. So erklärt es sich, daß gewisse Erscheinungen falsch oder verschieden gedeutet werden konnten, z. B. das Blaßwerden des virginalen Uterus vom Kaninchen. Einige Beobachter betrachteten dies als Anzeichen der Kontraktion, während andere den Vorgang als einen Gefäßspasmus auffaßten. Es war deswegen ein

großer Fortschritt, daß Frommel die graphische Methode in Anwendung brachte. Alle mit dieser Verbesserung arbeitenden Verfahren, welche den Uterus im Zusammenhang mit dem Körper untersuchen, sind experimentell weniger einwandfrei als diejenigen, welche die Erscheinungen an dem exstirpierten und überlebenden Organ zu studieren erlauben (Frommel, Kurdinowski, Franz, Kehrer).

Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob der virginale, gravide oder puerperale Uterus zur Vornahme von physiologischen Beobachtungen, insbesondere aber zur pharmakologischen Erprobung von wehenerregenden Mitteln sich besser eigne. Die letztere Aufgabe tritt bei einer Reihe von Autoren als besonders wichtig in den Vordergrund, was sich aus der Bedeutung dieses Problems für die Geburtshilfe und Gynäkologie leicht erklärt. Da ich dieser Frage an anderer Stelle näher zu treten gedenke, möchte ich an dieser lediglich die Physiologie der Erscheinungen ins Auge fassen; besonders, weil ich die Überzeugung gewonnen habe, daß die Prüfung von Uterinis häufig an einem in seinen Lebensäußerungen nicht genügend gewürdigten Testobjekt vorgenommen wurde. Der Uterus ist in seiner Reaktionsfähigkeit durch eine Reihe biologischer Faktoren variabel. Tierspezies, Jahreszeit, — der Monat Januar soll für die erforderlichen Beobachtungen am ungünstigsten sein (Kehrer) —, Alter, Brunstperiode, virginaler, trächtiger oder puerperaler Zustand sind für die Intensität der in Frage kommenden Erscheinungen von größter Bedeutung.

Zu meinen Versuchen sind die Uteri von Meerschweinchen verschiedene Zeit nach dem Wurfe benutzt worden. Um den für die Chancen guter Kurven günstigsten Zeitpunkt ermitteln zu können, mußte eine eigene, genau kontrollierte Zucht eingerichtet werden. Eine Gleichheit der in Frage kommenden biologischen Momente ist nach Möglichkeit angestrebt, auch die Jungen nur eine gewisse Zeit bei der Mutter gelassen. Das zur Operation bestimmte Meerschweinchen, dessen Körper- und Uterusgewicht festgestellt wurde, blieb bis zur Vornahme der durchschnittlich 2—5 Minuten dauernden Äthernarkose ungestört in seinem Zuchtkäfig. Nach erfolgter Laparatomie wurde, bei der Tube beginnend, der Uterus herausgenommen und die Scheide unmittelbar unter der Portio quer durchschnitten. Von der Eröffnung der Bauchhöhle bis zur Überführung des exstirpierten Organs in eine mit 38° C warmer Ringerlösung gefüllte Schale verstrichen höchstens 30 Sekunden. Das Präparat wurde in dieser Flüssigkeit vermittelst einer breiten Pinzette am Lig. latum festgehalten, mit einer feinen scharfen Nähnadel die Portio durchstochen und diese mit einem Seidenfaden an einem rechtwinklig gebogenen Glasstab

locker angeschlungen; schließlich etwa 5 mm unter dem abdominalen Tubenende das Uterushorn mit einem feinen Silberhäkchen durchstoßen, an welchem der zum Schreibhebel führende Faden befestigt war. Sodann ist das Lig. latum mit einer feinen Schere unter sorgfältiger Vermeidung von Insulten beiderseits abgetrennt. Es diente also in allen Fällen der unverletzte Uterus in toto ohne Scheide und ohne Ligamente als Untersuchungsobjekt. Das fertige Präparat wurde schnell in ein Zylinderglas mit 70 ccm 38° C warmer und von Sauerstoff durchperlter Ringerlösung gebracht und dieses mit seinem Inhalt in einen Thermostaten gestellt. Auf Konstanz der Temperatur, regelmäßige, nicht zu stürmische Sauerstoffdurchströmung ist streng geachtet worden. Sämtliche Kurven sind so aufgenommen, daß das Gesamtorgan in Vertikalsuspension sich befand, indem die Portio vom Glasstabe aus als Punktum fixum diente und eine Tube, meistens die linke, mit dem Schreibhebel in Verbindung gesetzt wurde, während die andere in Ruhelage verblieb. Bis zum Beginn der Registrierung ist $^1/_2$ Stunde zwecks Ablauf der Schockerscheinungen gewartet; längere Pausen von 1, $1^1/_4$, $1^1/_2$, 2 und $2^1/_4$ Stunden Dauer haben sich in vieler Beziehung als weniger günstig erwiesen. So gelang es, das Uteruspräparat viele Stunden am Leben zu erhalten; die Beobachtungszeiten schwankten von 3 Stunden 25 Minuten bis zu 32 Stunden 46 Minuten. Ich bin überzeugt, daß sich die Zeit bis zum Erlöschen der Lebenserscheinungen noch verlängern läßt.

Trotz aller Vervollkommnung in den letzten Jahren vermag ich auch die neueren Methoden der Untersuchung des überlebenden Uterus für nicht ganz einwandfrei zu erklären. Werden doch bei der Vertikalsuspension des Organs, bzw. einzelner Stücke desselben hauptsächlich nur solche Bewegungen aufgezeichnet, welche mit Verkürzungen in der Längsrichtung einhergehen, während die gleichzeitig ablaufenden Vorgänge an der Ringmuskulatur weniger zum Ausdruck gelangen. Die Funktion der zirkulären Muskelschichten ist freilich auch an queren Ringstücken des menschlichen- und Kaninchenuterus, sowie der Kaninchenvagina studiert worden und festgestellt, daß die Ringmuskulatur ebenso reagiert wie die längs verlaufende (Franz). Dagegen wurde die Kombination dieser beiden Komponenten bislang nicht in ausreichender Weise erforscht. Auch bei der Aufhängung des Gesamtorgans in der von mir vorgenommenen Weise kommt die Kontraktion der ringförmigen Muskelfasern bis zu einem gewissen Grade wohl mit zum Ausdruck, aber doch nicht so, daß man die erhaltenen Kurven als ein vollwertiges Myogramm der Gesamtbewegung bezeichnen dürfte. Außerdem muß man bei Rückschlüssen von

dem darmähnlichen Katzen-, Kaninchen- oder Meerschweinchenuterus auf die menschliche Gebärmutter mit ihrem komplizierten Bau recht vorsichtig sein.

Bei Beobachtung des exstirpierten Organs in einer Schale mit 38° C warmer Ringerlösung bemerkt man peristaltische Bewegungen, welche von der Tube nach der Scheide zu verlaufen und den gleichen Anblick gewähren wie die des Darmes oder Regenwurms; gleichzeitig eigentümliche, spiralförmige Kontraktionen, sowie Windungen der Scheidenschnittfläche und des abdominellen Endes des Hornes. Nach mehr oder weniger langer Zeit werden die Bewegungen schwächer und die Wellen folgen unter Vergrößerung der Zwischenräume langsamer aufeinander. Steigern sich diese Erscheinungen, welche zum großen Teil auf Ermüdung des Hohlmuskels beruhen, so tritt, besonders beim Ausbleiben der Sauerstoffzufuhr, Stillstand ein. Die beiden Uterushörner kontrahieren sich zwar zu gleicher Zeit, aber unabhängig voneinander, arbeiten demnach nicht gleichphasig. Kombinationsbewegungen sind zu beobachten, wenn das Horn mit der Cervix oder diese mit der Vagina im Zusammenhang bleiben (Kehrer). Im Gegensatz dazu zeigen herausgeschnittene Stücke der menschlichen Gebärmutter ziemlich energische, aber trägere Spontanbewegungen mit häufigeren Pausen (Kehrer). Franz beobachtete bei graviden Kaninchenuteris besonders starke Kontraktionen, fand aber, daß diese Spontanbewegungen nach dem Wurfe zuweilen fehlten, was seiner Ansicht nach bei jungfräulichen Tieren immer der Fall sein soll. Bei Meerschweinchen liegen die Verhältnisse nach meinen Untersuchungen so, daß zu allen Zeiten Bewegungen des isolierten Uterus registriert werden können, am wenigsten im virginalen Zustande, am stärksten zu gewissen Zeiten nach dem Partus.

Die Automatie des überlebenden Uterus läßt sich auf verschiedene Weise verstärken oder modifizieren. Am leichtesten spricht im allgemeinen das trächtige, dann das nicht schwangere und am wenigsten das virginale Organ an. Letzterem fehlen häufig die Eigenbewegungen, jedoch gibt sein Erblassen bei der Zusammenziehung ein gutes Kriterium. Direkte mechanische Reize sind sehr wirksam und verursachen bis zu einer gewissen Grenze eine ihrer Stärke proportionale Steigerung der Bewegung. Grobe mechanische Insulte können jede Automatie vernichten und unzweckmäßige Berührungen mit Pinzette oder Nadel stark irritierend einwirken. Beim Durchperlen des Sauerstoffs ist darauf zu achten, daß der Vorgang nicht zu stürmisch vor sich geht, oder die in langsamem Tempo aufsteigenden Bläschen das Organ nicht direkt treffen. Aus gleichem Grunde darf die Ligatur

zwischen Portio und Glashaken nicht zu fest sein. Der schwangere Uterus reagiert im allgemeinen viel energischer auf mechanische Reize als der nicht trächtige (Kehrer), so daß bei genügender Intensität und Dauer derselben fast immer Abortus entsteht (Blumreich). Die direkte elektrische Erregbarkeit ist hinsichtlich ihrer Größe von dem Kontraktionszustande des überlebenden Hohlmuskels abhängig, indem der vollständig erschlaffte am stärksten anspricht, am schwächsten auf den faradischen Strom. Im allgemeinen ist jedoch die direkte elektrische Reizbarkeit des Kaninchenuterus nicht groß und verschwindet rasch nach der Exstirpation (Franz). Zuweilen beobachtet man unter Einwirkung von Schließungsschlägen zwei aufeinanderfolgende Zusammenziehungen, zuerst eine niedrigere und darauf eine höhere Erhebung auf der Kurve. Die Erklärung muß in gleichen Vorgängen zu suchen sein wie bei der elektrischen Reizung eines Hautmuskelpräparats des Regenwurms, indem die Fibrillen der glatten Muskelzellen sich schneller kontrahieren als das trägere Sarkoplasma, dessen Zusammenziehung den zweiten größeren Anstieg verursachen soll (Straub). Nach der Auffassung einiger Physiologen ist es aber fraglich, ob eine Substanz in flüssigem Zustande wie das Sarkoplasma oder das Pseudopodien aussendende Protoplasma einer Amöbe eine Kontraktionsfähigkeit besitzt wie eine Muskelfaser oder eine Fibrille. Außerordentlich empfindlich ist der überlebende Uterus gegen thermische Reize. Jede Schwankung der Wärme, selbst innerhalb der optimalen Zone von 37—38° C, verändert die autonomen Bewegungen sowohl hinsichtlich ihrer Frequenz, wie ihrer Intensität. Abkühlung verursacht Stillstand meistens unter Erschlaffung, Überhitzung ebenfalls, aber in Form einer Dauerkontraktion. Als untere Grenze der Lebensfähigkeit ist 17—20° C, als obere 66° C zu bezeichnen, während die Spontanbewegungen des Herzens bei 49° C und des Darmes bei 48° C aufhören (Kehrer). Schwankungen im Gasgehalt des Blutes sind von Bedeutung. Gegen CO_2 verhält sich der Kaninchenuterus sehr verschieden, je nachdem er trächtig oder nicht schwanger ist. Da im ersteren Falle die Reizbarkeit bedeutend nachläßt, ist es nicht möglich, durch CO_2-Einatmung den Geburtsakt experimentell hervorzurufen (Blumreich). Dagegen verursacht durch Trachealverschluß bedingte Asphyxie starke Kontraktionen, welche sich bis zum Tetanus steigern können (Kehrer). Der Sauerstoff beeinflußt die Spontanbewegungen des überlebenden Organs im positiven Sinne. Läßt die Zufuhr nach, oder wird sie abgestellt, so werden die Bewegungen nach kurzer Zeit weniger lebhaft und hören schließlich auf. Der Uterus in continuo dagegen reagiert auf

Sauerstoffmangel zunächst mit einer Steigerung seiner Automatie, auf welche ebenfalls unter starker Tonusabnahme der Stillstand folgt (Kehrer). Gegen Sauerstoffmangel ist das Organ empfindlicher als gegen CO_2-Anreicherung, jedoch verhält sich der trächtige Fruchtsack viel ablehnender als der leere. Darum vermag man durch künstlich hervorgerufenen Sauerstoffmangel des Blutes ebensowenig den Geburtsakt auszulösen (Blumreich). Die Einwirkung von Störungen der Blutzirkulation auf den nicht exstirpierten Uterus kann man durch Kompression der Aorta oder Vena cava studieren. In beiden Fällen ist ein Nachlassen und schließliches Aufhören der Spontanbewegung zu konstatieren, jedoch wirkt die Absperrung des arteriellen Zuflusses am intensivsten (Frommel). Der Einfluß pharmakologischer Agentien bildet ein Kapitel für sich und soll an anderer Stelle besprochen werden; hier möchte ich nur zweierlei bemerken. Einmal, daß die Uteri in allen Stadien, auch die virginalen sehr verschieden reagieren. Insbesondere zeigen die Fruchthalter von jungfräulichen Kaninchen beträchtliche Verschiedenheiten in ihrem Verhalten zu Adrenalin (Sukemasa). Deshalb ist die Verwendung des letzteren als Vergleichssubstanz bei Wertbestimmung von Uterinis entweder überhaupt nicht, oder nur sehr bedingt zu empfehlen. Sodann, daß die Äthernarkose für das exstirpierte Organ von großer Bedeutung ist, indem kleine Dosen erregend, große lähmend wirken. Auf diese Weise erklärt es sich, daß man unmittelbar nach der Operation sehr lebhafte Bewegungen wahrnimmt, die nach einer gewissen Zeit langsamer werden oder ganz aufhören. Diese meist reversible Ätherschädigung und die bei den experimentellen Manipulationen nie ganz zu vermeidenden mechanischen Reizungen sind der Grund für die von mir innegehaltene halbstündige Schonzeit.

Bei den zu meinen Versuchen verwandten Meerschweinchen waren seit dem Wurfe bis zur Operation 4—33 Wochen verstrichen. Das Körpergewicht der Tiere betrug 615 g und das ihrer Uteri 1,76 g im Durchschnitt; das niedrigste Uterusgewicht 0,9 g (Meerschweinchengewicht 563 g), das höchste 3,1 g (Meerschweinchen 620 g). Das Verhältnis des Uterusgewichts zu den nach dem Wurfe verstrichenen Wochen geht aus nachstehender Zusammenstellung hervor.

Dieselbe beweist, daß innerhalb dieser Zeiten bestimmte Gewichtsschwankungen des Organs vorkommen, indem die Durchschnittswerte zunächst zunehmen und in der 8. Woche ihr Maximum erreichen, dann aber bis zur 33. langsam auf ihr Minimum absinken. Besonderes Interesse erweckt der Vergleich der Schwere des Organs mit der Intensität seiner Spontanbewegungen. Wie ich anderenorts bereits

Wochen nach dem Wurfe:	Durchschnittliches Uterusgewicht in g:
4	1,58
5—6	1,64
7	1,83
8	2,14
9	1,96
10—11	1,92
12—13	1,53
14	1,73
15—16	1,35
33	1,0

beschrieben habe, unterscheide ich an den Uteruskurven die Registrierung des Tonus (T) und Rhythmus (R). Ich habe es für angängig gehalten, T und R zu messen, sowie die erhaltenen Werte zum Vergleich der Güte des Testobjekts in den verschiedenen Wochen nach dem Wurfe heranzuziehen. Die Kurven sind immer von der Abszisse, also vom Nullpunkt an gemessen worden, Minuswerte dagegen, d. h. Schwankungen unterhalb der Normallinie, unberücksichtigt geblieben. Als weiteren, vielleicht gangbaren Weg zu vergleichbaren Resultaten möchte ich die Untersuchung der Aktionsströme des Uterus mit dem Einthovenschen Saitengalvanometer in Erwägung ziehen. Die nachstehend mitgeteilten Protokolle sind nach den seit dem Partus verstrichenen Wochen geordnet und bringen die seit dem Wurfe des Meerschweinchens verstrichene Zeit in Tagen und Wochen, die Körper- und Uterusgewichte in Grammen, die Beobachtungsdauer, sowie die Minima und Maxima von T und R in Zentimetern.

Protokolle.

Protokoll Nr.	Meerschweinchen Nr.	Zeit nach dem Wurfe	Körpergewicht in g	Uterusgewicht in g	Beobachtungsdauer	Minima und Maxima von Tonus in cm	Minima und Maxima von Rhythmus in cm
		5. Woche.					
1	57	32 Tg. = 4 Woch. 4 Tg.	491	1,7	9 Std. 00 Min.	1,1— 3,1	0,05—0,1
		6. Woche.					
2	41	37 Tg. = 5 Woch. 2 Tg.	650	2,3	7 Std. 00 Min.	7,1—10	0,05—0,2
3	66	38 » = 5 » 3 »	710	1,93	32 » 46 »	0,7— 1,9	0,1 —0,3
4	61	40 » = 5 » 5 »	600	1,1	9 » 50 »	0,8— 2	0,05—0,4
5	71	41 » = 5 » 6 »	558	1,8	8 » 15 »	1,9— 2,7	0,05—0,4
6	70	42 » = 6 » 0 »	403	1	5 » 30 »	1,4— 1,7	0,05—0,1

Protokoll Nr.	Meerschweinchen Nr.	Zeit nach dem Wurfe	Körpergewicht in g	Uterusgewicht in g	Beobachtungsdauer	Minima und Maxima von Tonus in cm	von Rhythmus in cm
		7. Woche.					
7	40	48 Tg. = 6 Woch. 6 Tg.	620	3,1	8 Std. 30 Min.	0,7—10,4	0,1 —4
8	63	44 » = 6 » 2 »	527	1,2	7 » 40 »	0,2— 2,7	0,05—0,4
9	37	47 » = 6 » 5 »	600	1,2	7 » 50 »	0 —16,8	0,1 —6
		8. Woche.					
10	3	50 Tg. = 7 Woch. 1 Tg.	—	—	10 Std. 30 Min.	0 —13,8	0,1 —2,8
11	65	53 » = 7 » 4 »	600	2,1	22 » 20 »	0,8— 5,1	0,1 —0,3
12	58	54 » = 7 » 5 »	600	1,8	8 » 00 »	8,5— 9,6	0,05—0,2
13	39	55 » = 7 » 6 »	600	2,6	6 » 30 »	1,4—11,3	0,1 —0,7
14	38	56 » = 8 » 0 »	600	2	8 » 00 »	5,1—10,5	0,1 —1
15	35	56 » = 8 » 0 »	600	1,45	7 » 8 »	0 —14,7	0,1 —2,4
16	27	56 » = 8 » 0 »	535	2,87	8 » 00 »	0 —17,5	0,1 —3,7
17	4	56 » = 8 » 0 »	—	—	7 » 30 »	0,2—14,8	0,1 —2,2
		9. Woche.					
18	55	57 Tg. = 8 Woch. 1 Tg.	510	2,5	9 Std. 00 Min.	2,5— 8,1	0,1 —0,9
19	5	58 » = 8 » 2 »	—	—	7 » 00 »	0 —15,5	0,1 —1,5
20	36	58 » = 8 » 2 »	550	1,35	7 » 50 »	0 —17	0,2 —2,2
21	52	60 » = 8 » 4 »	750	1,9	9 » 5 »	8,7—10,6	0,1 —0,3
22	62	60 » = 8 » 4 »	650	1,41	8 » 50 »	1,3— 2,6	0,1 —0,2
23	60	61 » = 8 » 5 »	552	1,9	7 » 30 »	0,5— 2,6	0 —0,1
24	64	63 » = 9 » 0 »	452	2,7	7 » 5 »	1,3— 3,7	0 —0,2
		10. Woche.					
25	43	64 Tg. = 9 Woch. 1 Tg.	675	2,9	9 Std. 30 Min.	4,2— 9,5	0,1 —0,5
26	2	66 » = 9 » 3 »	—	—	10 » 22 »	0 —16,1	0,1 —2,5
27	11	66 » = 9 » 3 »	—	—	7 » 25 »	0,3—16,1	0,1 —1,5
28	34	66 » = 9 » 3 »	600	1,5	7 » 25 »	0,4—16,1	0,1 —2,3
29	50	67 » = 9 » 4 »	750	2,6	10 » 10 »	7 —12	0,1 —0,2
30	8	68 » = 9 » 5 »	—	—	7 » 20 »	0,4—15,8	0,05—0,8
31	20	68 » = 9 » 5 »	—	—	10 » 55 »	0 —17,3	0,1 —0,8
32	1	69 » = 9 » 6 »	—	—	7 » 20 »	0 —13,7	0 —0,3
33	10	70 » = 10 » 0 »	—	—	5 » 35 »	0 —13,2	0,1 —1,4
34	13	70 » = 10 » 0 »	—	—	7 » 5 »	0 —15	0,1 —1,6
35	21	70 » = 10 » 0 »	—	2,06	7 » 40 »	0 —17,4	0 —1,1
36	22	70 » = 10 » 0 »	—	—	8 » 15 »	0 —15	0,1 —1,6
		11. Woche.					
37	14	71 Tg. = 10 Woch. 1 Tg.	—	—	7 Std. 30 Min.	0,9—12,4	0 —0,1
38	42	71 » = 10 » 1 »	685	1,4	7 » 45 »	5,8—12,5	0,1 —2,2
39	9	73 » = 10 » 3 »	—	—	9 » 10 »	0 —12,8	0,1 —0,8
40	33	73 » = 10 » 3 »	550	1,51	7 » 0 »	0 — 8,5	0,1 —0,6
41	44	73 » = 10 » 3 »	750	1,65	8 » 45 »	6,5—10,3	0,1 —1,1
42	12	74 » = 10 » 4 »	—	—	8 » 5 »	1,4—15,3	0,1 —1,5
43	29	74 » = 10 » 4 »	520	1,67	7 » 50 »	0 —10,2	0,1 —0,7
44	45	75 » = 10 » 5 »	680	2	6 » 45 »	8,3—10,7	0,1 —0,2
45	28	76 » = 10 » 6 »	575	1,27	5 » 55 »	0 —17,4	0,1 —1,2

Protokoll Nr.	Meerschweinchen Nr.	Zeit nach dem Wurfe	Körpergewicht in g	Uterusgewicht in g	Beobachtungsdauer	Minima und Maxima von Tonus in cm	Minima und Maxima von Rhythmus in cm
		12. Woche.					
46	18	79 Tg. = 11 Woch. 2 Tg.	—	—	8 Std. 15 Min.	0 —16,1	0,1 —2,5
47	24	79 » = 11 » 2 »	587	1,75	8 » 30 »	3,1—14,9	0,1 —1
48	46	79 » = 11 » 2 »	700	1,6	9 » 5 »	9,3—12,2	0,1 —0,4
49	53	79 » = 11 » 2 »	605	1,6	7 » 35 »	1,2— 5,7	0,1 —0,3
50	25	80 » = 11 » 3 »	615	1,15	5 » 50 »	0,2—12,2	0,1 —2
51	26	82 » = 11 » 5 »	563	0,9	6 » 10 »	0 —12,6	0,1 —0,7
52	54	82 » = 11 » 5 »	650	1,72	8 » 30 »	0,7— 6,7	0,1 —1
53	17	83 » = 11 » 6 »	—	—	7 » 35 »	0 —17	0,1 —4,7
54	47	84 » = 12 » 0 »	730	2,2	9 » 30 »	1,7— 8,9	0,1 —0,5
		13. Woche.					
55	7	88 Tg. = 12 Woch. 4 Tg.	—	—	7 Std. 25 Min.	0 —12,5	0,1 —1,5
56	16	89 » = 12 » 5 »	—	—	7 » 10 »	0 —10,2	0,1 —2,1
57	48	89 » = 12 » 5 »	700	1,6	7 » 20 »	6,3—11	0,1 —0,3
58	15	90 » = 12 » 6 »	—	—	7 » 30 »	0 —13,7	0,1 —1,6
59	19	91 » = 13 » 0 »	—	—	8 » 10 »	0 —12	0,1 —1,1
		14. Woche.					
60	6	95 Tg. = 13 Woch. 4 Tg.	—	—	7 Std. 30 Min.	0 —14,6	0,1 —2,4
61	49	95 » = 13 » 4 »	730	1,73	8 » 0 »	8,7—10,4	0,1 —0,4
		15. Woche.					
62	32	105 Tg. = 15 Woch. 0 Tg.	592	1,05	3 Std. 25 Min.	0 — 9,2	0,1 —0,4
		16. Woche.					
63	30	110 Tg. = 15 Woch. 5 Tg.	640	1,82	7 Std. 30 Min.	0 — 9,7	0,1 —1,4
64	31	110 » = 15 » 5 »	635	1,49	6 » 40 »	0 —15,1	0,1 —0,9
		33. Woche.					
65	68	227 Tg. = 32 Woch. 3 Tg.	717	1	4 Std. 15 Min.	0,7— 2,3	0 —0,1

Die Durchschnittswerte der Minima und Maxima in den verschiedenen Wochen ergeben sich aus folgender Tabelle:

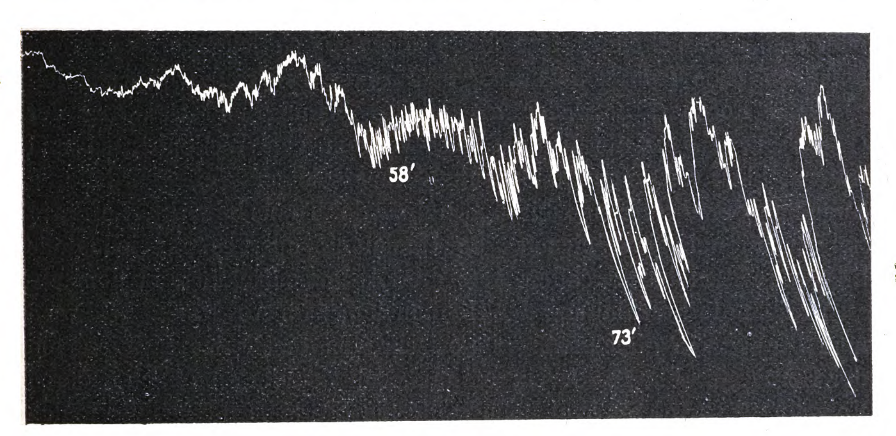
Wochen	Tonushöhe in cm der Entfernung von der Abszisse		Rhythmusbewegung in cm	
	Minima	Maxima	Minima	Maxima
5.	1,1	3,1	0,05	0,1
6.	2,38	3,66	0,06	0,28
7.	0,3	9,97	0,083	3,47
8.	2,0	12,16	0,09	1,7
9.	2,3	9,6	0,1	0,9
10.	1,02	14,8	0,08	1,2
11.	2,54	12,2	0,09	0,97
12.	1,62	10,98	0,1	1,36
13.	1,26	11,9	0,1	1,32
14.	4,35	12,5	0,1	1,4
15.	0	9,2	0,1	0,4
16.	0	12,4	0,1	1,15
33.	0,7	2,3	0	0,1

Bringt man die Differenzen zwischen Minimum und Maximum, also die Schwankungen von T und R in eine absteigende Reihe, so erhält man folgende Zusammenstellung:

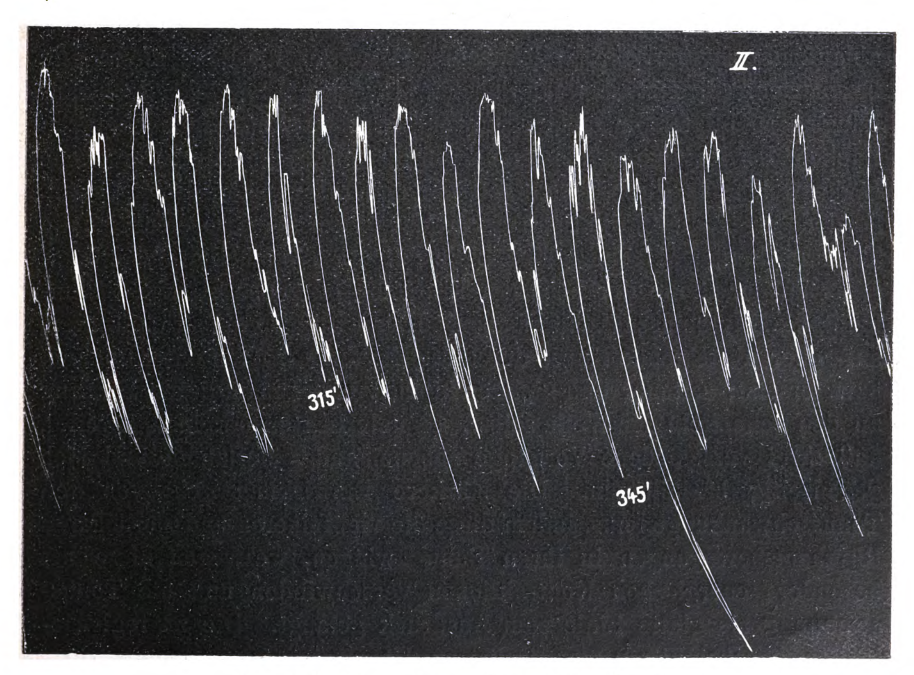
Wochen	Tonusschwankung in cm	Wochen	Rhythmusschwankung in cm
10.	13,78	7.	3,387
16.	12,4	8.	1,61
13.	10,64	14.	1,3
8.	10,16	12.	1,26
7.	9,67	13.	1,22
11.	9,66	10.	1,12
12.	9,36	16.	1,05
15.	9,2	11.	0,88
14.	8,15	9.	0,8
9.	7,3	15.	0,3
5.	2,0	6.	0,22
33.	1,6	33.	0,1
6.	1,28	5.	0,05

Weder die T- noch die R-Werte erfahren eine der Involution des Uterus entprechende gleichmäßige Steigerung oder Abschwächung, sondern besitzen ihre höchsten und niedrigsten Ziffern in den oben ersichtlichen Wochen. Nach dem Wurfe bis etwa zum Ende der dritten Woche liefert das Organ infolge seiner regressiven Metamorphose schlechte Kurven; auch in der vierten ist es durchschnittlich noch nicht gut zu verwenden. Zwischen den T- und R-Schwankungen besteht kein Parallelismus, indem beide nicht in der gleichen Frist die höchsten, bzw. niedrigsten Werte erreichen; die beiden Reihen stimmen demnach hinsichtlich der Zeit nicht überein. Da sich die Minima der zweiten Tabelle in der 5., 6. und 33. Woche finden, eignen sich Uteri in diesen Perioden zum Studium der physiologischen Erscheinungen nicht gut. Diese Beurteilung setzt voraus, daß es dem Untersucher auf die Größe der Exkursionen ankommt. Mit allen Autoren stimme ich also darin überein, daß der Meerschweinchenuterus im virginalen Zustande zum Studium der Spontanbewegungen fast unbrauchbar ist, in der ersten Zeit der Schwangerschaft gute Kurven liefert und am Ende derselben zwar recht energische, aber träge ablaufende Bewegungen mit größeren Pausen aufzeichnet. Kurz nach dem Wurfe eignet sich das Organ nicht gut als Untersuchungsobjekt; später dagegen erachte ich es für besonders brauchbar zum Studium der physiologischen Erscheinungen. Aus der letzten Tabelle ergeben

sich sowohl für T wie R diejenigen Zeiten, in welchen die Intensität der Bewegungen als optimal zu bezeichnen ist.



Kurve 1. Meerschweinchen: Normalkurve.

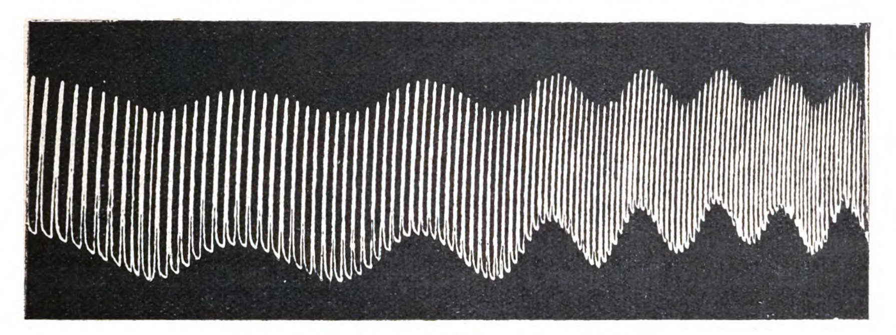


Kurve 2. Meerschweinchen: Normalkurve.

Bei Betrachtung einer graphischen Darstellung spontaner Uterusbewegungen (Kurve 1 und 2) erkennt man, daß die Kurve sich in zwei

verschiedene, nebeneinander herlaufende Phasen auflösen läßt. Man unterscheidet regelmäßige Hebungen und Senkungen in Form von Wellenbewegungen und kleinere steile Zacken, welche entweder dem Gipfel oder dem Tale, seltener und nicht so zahlreich den Schenkeln der Welle aufsitzen. Die Tonusschwankung repräsentiert sich in zwei prinzipiell gleichen Formen, entweder als leichte Hebung und Senkung der Gesamtkurve oder als fortlaufendes System von Wellenbergen und -tälern. Der aufsteigende Schenkel einer solchen Welle wird durch Zunahme, der absteigende durch Abnahme des Tonus bewirkt. Letzteres kann man auch als einsetzende Hemmung ansprechen; jedenfalls kommt in dem ansteigenden Aste die Zusammenziehung, in dem absteigenden die Erschlaffung des Hohlmuskels zum Ausdruck. Während man bislang ein gleichmäßiges Fortschreiten dieser Kontraktion von der Hornspitze bis zur Cervix annahm, soll sich dieselbe nach neueren Forschungen (Sukemasa) beim isolierten Uterushorn eines virginalen Kaninchens nicht als peristaltische Welle fortpflanzen, sondern jeder Teil des Organs sich unabhängig von dem anderen zusammenziehen. Von dieser Bewegungsform unterscheidet sich deutlich die gleichzeitig ablaufende rhythmische, welche andere Autoren als Pendelbewegung bezeichnen. Besitzt das überlebende Organ geringe Tonusschwankungen, so bilden die mehr oder weniger großen, aber immer spitzen Zacken des Rhythmus, nebeneinander gestellt, eine ununterbrochene Linie, welche in ihrer Gesamtheit die ersteren zum Ausdruck bringt. Sind dagegen die Oszillationen des Tonus intensiver, so erscheint die Tonuszeichnung als eine glatte Linie auf der Trommel, welcher meistens an der Stelle der höchsten Erhebung oder der stärksten Hemmung die Rhythmuszacken aufsitzen. Hier wird also die strichförmige, auf- oder absteigende Kurve durch die Rhythmuszacken unterbrochen, bzw. ersetzt; seltener und nicht so intensiv findet man diesen Vorgang an den Schenkeln der Welle selbst. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß zwei verschiedene Vorgänge nebeneinander herlaufen und sich gegenseitig beeinflussen. Die stärkere Einwirkung geht von den Tonusschwankungen aus, indem diese die viel feineren und zierlicheren Rhythmusbewegungen in ihren Bann zwingen, weswegen diese bei besonders energischen Kontraktionen verschwinden und die Tonuszeichnung als glatte Linie zum Ausdruck gelangt. Die zu registrierenden Erscheinungen des isolierten Uterus erinnern an die automatischen Bewegungen der Ureteren, des Darmes und des Herzens. Auch diese Organe besitzen im überlebenden Zustande Spontanbewegungen, welche sogar bei der abgetrennten und ganglienlosen Froschherzspitze (Frommel) noch vorhanden sind. Die Analogie

zwischen Herz- und Uterusautomatie tritt noch deutlicher hervor, wenn man die überlebenden Atrien von Emys europaea (Fano) zum Vergleich heranzieht. Bei der Sumpfschildkröte sind die beiden Vorhöfe nicht zu einem Ganzen vereinigt, so daß sich Beobachtungen an der abgetrennten und ganglienlosen Vorhofspitze anstellen lassen. Betrachtet man das Myogramm eines Vorhofes von Emys, so sieht man ein System zusammenhängender paralleler Linien, welche in ihrer Gesamtheit sich rhythmisch heben und senken (Kurve 3).

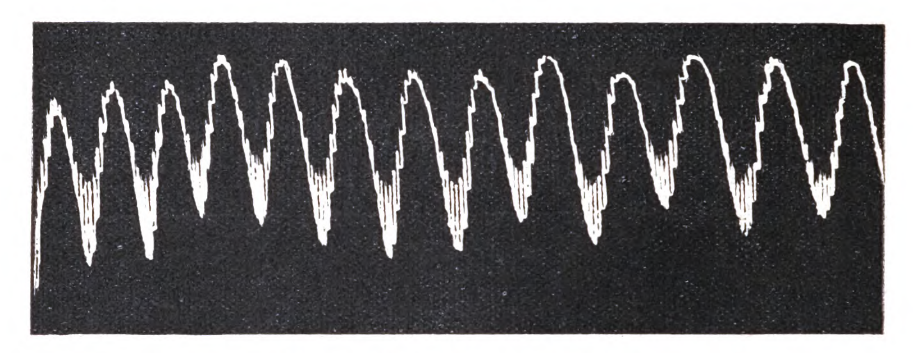


Kurve 3. Emys-Atrium: Normalkurve.

Diese Wellenbewegung ist die graphische Registrierung der Tonusschwankungen, die gesägte Zeichnung die Darstellung der Pulsationen des Atriums oder der Grundfunktion; beide zusammen geben das Bild einer Herzkurve. Nach Fanos Untersuchungen sollen die Tonusschwankungen auf periodischen Zusammenziehungen der zwischen die quergestreiften Herzmuskelzellen eingelagerten glatten Muskelfasern des Emys-Atriums beruhen. Daraus erkläre sich ihr regelmäßiges Erscheinen bei den Vorhöfen und ihr Fehlen bei den Ventrikeln. Die Verschiedenheit des Ursprungs beider Phasen kann auf zwei Wegen bewiesen werden. Ein feines Reagenz ist die Temperatur, indem die Tonusschwankungen bei Wärmezunahme schwächer werden und bei 36—40° C aufhören, dagegen die Grundfunktion bis 40—42° C zunimmt. Andererseits hemmt Vagusreizung die Pulsationen in dem bekannten Sinne, ohne die Oszillationen der Tonuslinie zu ändern (Kurve 4).

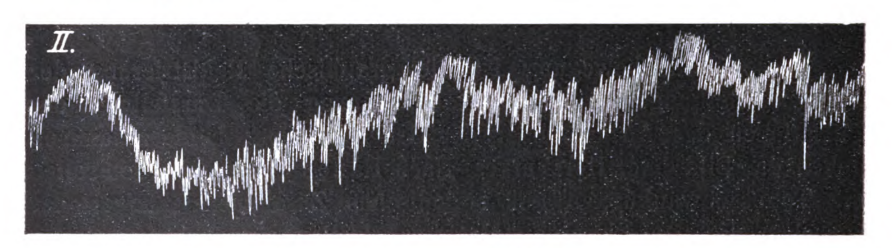
Beide Erscheinungen sind bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig, vermögen sich aber gegenseitig zu beeinflussen. Als klassisches Beispiel nenne ich den systolischen Stillstand des Temporariaherzens unter Einwirkung der Gifte der Digitalinreihe. Derselbe ist aufzufassen als eine reversible elastische Retraktion infolge einer maximalen Tonussteigerung, wodurch die rhythmischen Zu-

sammenziehungen des Ventrikels zeitweise verschwinden. Die Tatsache, daß die abgetrennte und ganglienfreie Atriumspitze der

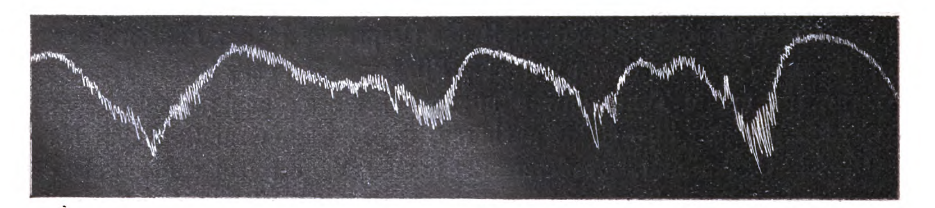


Kurve 4. Emys-Atrium: Hemmung.

Sumpfschildkröte Tonusschwankungen und Systolen synchron aufzeichnet, beweist für diesen Fall den myogenetischen Charakter beider Erscheinungen.



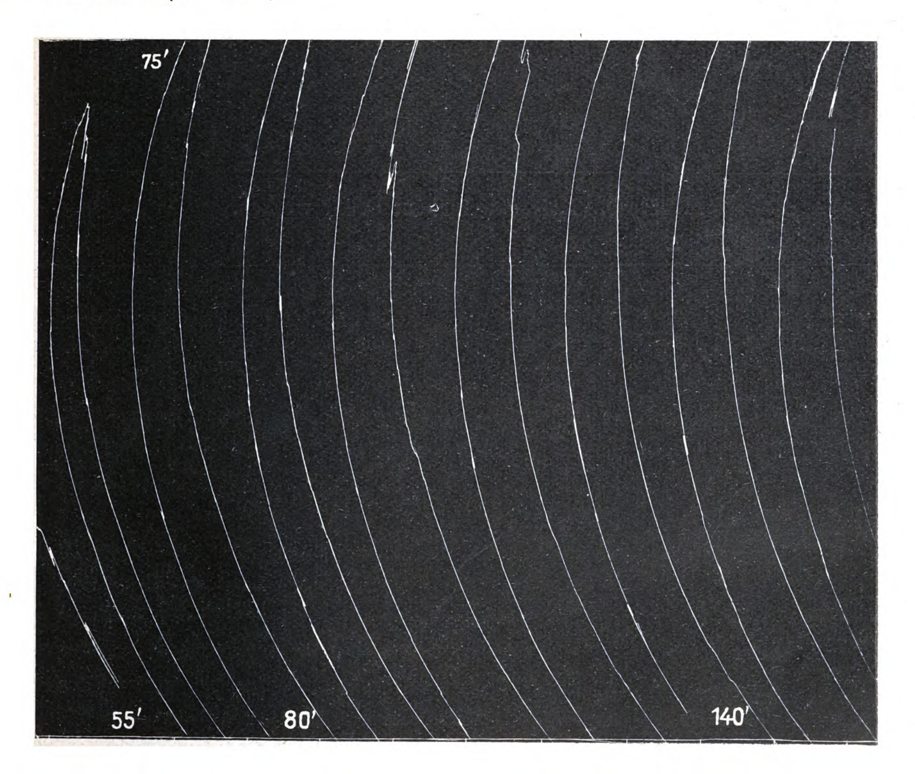
Kurve 5. Meerschweinchen: Starke R-Zeichnung.



Kurve 6. Meerschweinchen: Überwiegen des T.

Vergleicht man mit der ersten Kurve des Emysatriums (Fano) die obenstehende (Kurve 5) eines Meerschweinchenuterus aus der 9. Woche, so sieht man ebenfalls parallel nebeneinanderstehende Rhythmuszeichnungen, welche in ihrer Gesamtheit die Oszillationen des Tonus zum Ausdruck bringen. In Übereinstimmung mit den

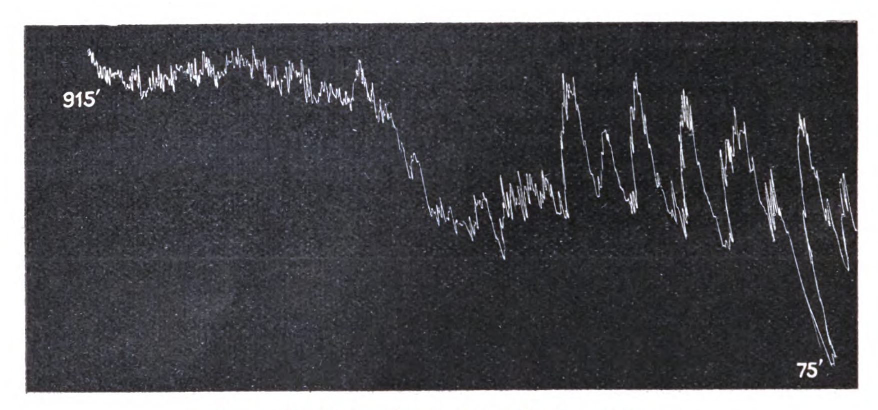
vorhergehenden Auseinandersetzungen zeigt die folgende Abbildung einer Uteruskurve aus der 12. Woche (Kurve 6) das Vorherrschen der Tonusschwankungen und eine vollkommene Analogie mit dem zweiten Emyskardiogramm, bei welchem die Grundfunktion eine beträchtliche Hemmung erfahren hatte. Die von mir als T und R beschriebenen graphischen Registrierungen des überlebenden Uterus sind demnach der Ausdruck zwar ein und desselben, aber zweiphasig ablaufenden Vorganges. Die mit R bezeichneten Bewegungsformen sind bei starken T-Oszillationen, welche durch eine glatte Linie repräsentiert werden, in den großen Schenkeln verdeckt vorhanden, kommen aber auch an dieser Stelle oft als kleine Absätze oder Treppchen zum Ausdruck (Kurve 7).



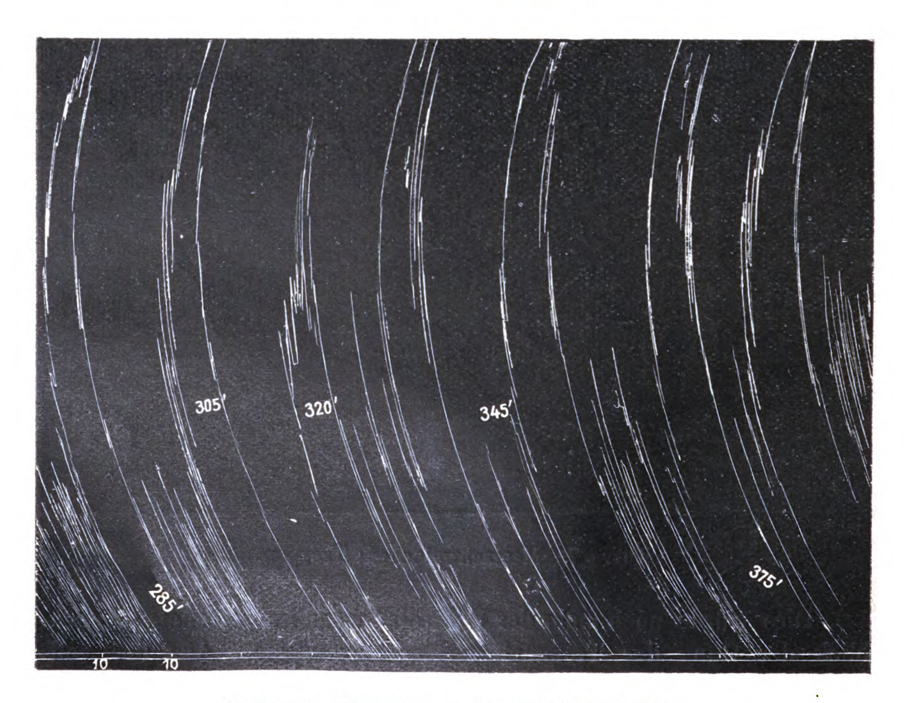
Kurve 7. Meerschweinchen: Treppen.

Dies würde noch mehr der Fall sein, wenn im geeigneten Augenblick der Gang der Trommel verlangsamt würde. Aus der vollkommenen Analogie mit den Erscheinungen am Atrium von Emys ergibt sich die Möglichkeit, die in meiner R-Kurve zum Ausdruck

gelangende Grundfunktion gewissermaßen als Uteruspuls aufzufassen. Es wäre jedoch nicht richtig, anzunehmen, daß diese Vorgänge lediglich in den oberflächlichen Muskelschichten abliefen, vielmehr sind R wie T zwei synchrone Kontraktionsphasen der gesamten Uteruswand.



Kurve 8. Meerschweinchen: Größerwerden.



Kurve 9. Meerschweinchen: Größerwerden.

Die vorstehenden Kurven 8 und 9, wie auch 1 und 2, welche den Anfang und das Ende derselben Kurve darstellen, lassen deutlich erkennen, daß die Intensität beider Bewegungstypen im Laufe des Versuchs wesentlich zugenommen hat. Die Differenzen zwischen Minimum und Maximum, also die Schwankungen von T und R betragen im Beginne 6 bzw. 0,8 cm, zum Schlusse 17,4, bzw. 1,1 cm. Eine solche Steigerung kehrt fast bei jedem ungestört verlaufenden Experiment wieder und ist von allergrößter praktischer Bedeutung, sobald man beabsichtigt, den überlebenden Uterus als Testobjekt für pharmakologische Agentien zu verwenden. Würde man die zu prüfende Substanz an irgendeiner Stelle vor dem Eintritt des Größerwerdens der Tonus- und Rhythmusschwankungen zusetzen, verfiele man in den Trugschluß des post ergo propter hoc. Die Häufigkeit dieser experimentellen Beobachtung erweckte mir die Überzeugung, daß der Erscheinung ein physiologisches Problem zugrunde liegen müsse. Ich bin zu der Auffassung gekommen, daß beim Fortleben des isolierten Uterus Stoffwechselprodukte entstehen, welche als physiologische Reize wirken und durch ihre Anhäufung die Steigerung der Lebenstätigkeit bedingen. Bei den dissimilatorischen Vorgängen werden chemische Körper gebildet, welche in vivo durch Blut- und Lymphstrom fortgeschafft werden können, aber in vitro in der Muskelsubstanz oder in der Nährflüssigkeit sich ansammeln und die Lebensäußerung des Organs, welche in den automatischen Bewegungen zum graphisch darstellbaren Ausdruck gelangt, maximal erhöhen. Die Richtigkeit dieser Ansicht konnte ich erweisen, wenn ich die Ringerlösung, in welcher das Organ längere Zeit, oft viele Stunden gelebt hatte, durch frische ersetzte. Nach dieser Auswechselung vermochte ich fast immer eine deutliche Abnahme der Intensität und Extensität beider Bewegungsarten zu konstatieren. Die humorale Übertragbarkeit dieser Erscheinung soll noch weiter geprüft werden. Das Gegengewicht des Schreibhebels spielt bei der Registrierung automatischer Bewegungen eine bedeutsame Rolle. Da aber die großen Exkursionen gewöhnlich erst nach mehreren Stunden auftraten und die anfängliche Zeichnung nach Auswechselung der Ringerlösung bei gleichbleibender Belastung wiederkehrte, mußten die Beobachtungen in diesem Sinne gedeutet werden. In Übereinstimmung hiermit glauben die Anhänger der myogenen Theorie, daß der normale Reiz für die Herzbewegung ein chemischer ist und mit den Vorgängen der Dissimilation in der Herzwand selbst zusammenhängt. Es wirft sich die Frage auf, welcher Art die bei der Arbeit des überlebenden Uterus entstehenden Reizstoffe sind. Daß organische Körper in

diesem Sinne wirken können, ist beim Magen-Darmapparat für das Cholin festgestellt. Dasselbe hat sich jedoch für den überlebenden Uterus als vollkommen unwirksam erwiesen und löst am Herzen, sowie den Blutgefäßen sogar eine Hemmung aus (Backmann). Sicher sind die Hormone für einzelne Organe spezifisch. In gleichem Sinne können intermediäre und Endprodukte des Stoffwechsels wirken. Es ist nicht unmöglich, daß das Kohlendioxyd bei der Uterusautomatie eine ähnliche Rolle spielt wie bei dem Atemzentrum, um so mehr als der Gaswechsel in der Muskulatur des isolierten Fruchtsackes vom Meerschweinchen ein sehr lebhafter ist. 100 g seiner Muskelsubstanz produzieren in einer Stunde zwischen 81,6 und 622,9 mg CO_2. Allerdings nimmt diese CO_2-Bildung in der zweiten Stunde des Versuches ab (Rübsamen). Die Frage nach dem wirksamen Prinzip ist nicht leicht zu lösen; vielleicht gelingt sie bei einer bestimmten Versuchsanordnung, ein Problem, welches ich mir für spätere Zeit vorbehalte. Dabei ist vorausgesetzt, daß der präsumptive Reizstoff von der Nährflüssigkeit in solchem Umfange ausgewaschen wird, daß ein chemischer Nachweis möglich ist. Auf Grund meiner Beobachtungen steht folgendes fest: Erstens, daß beim Überleben des isolierten Meerschweinchenuterus hormonartig wirkende Stoffe entstehen, welche im physiologischen Sinne reizend wirken und die Intensität der automatischen Bewegungen maximal steigern. Zweitens, daß diese dissimilatorischen Stoffwechselprodukte zum Teil wenigstens wasserlöslich sind, weil sie in die Nährflüssigkeit übergehen und mit dieser sich entfernen lassen. Drittens, daß nach dem Auswaschen mit »unvergifteter«, frischer Ringerlösung die Schreibhebelexkursionen sich verringern und der anfängliche Typ der Zeichnung wiederkehrt, der Vorgang also reversibel ist. In Übereinstimmung damit fand Loewi, daß durch Vagus- und Akzeleransreizung beim isolierten Frosch- bzw. Krötenherzen aktive Stoffe entstehen und in die Herznährflüssigkeit übergehen, sowie daß durch die Einbringung der letzteren in ein frisches Herz die gleichen Erscheinungen ausgelöst werden können wie durch die beiden Nervenreizungen selbst. Unsere Beobachtungen bewegen sich also in derselben Richtung und beweisen die Entstehung, sowie die humorale Übertragbarkeit von Hormonen bei dem isolierten Herzen, bzw. der überlebenden Gebärmutter.

Die Frage nach dem Ursprung der Spontanbewegungen des Uterus läßt sich nur beantworten unter Berücksichtigung seiner Innervationsverhältnisse. Die menschliche Gebärmutter ist reich an fein verzweigten Nervenfasern und soll nach früheren Auffassungen multipolare Ganglienzellen enthalten, welche in der Submucosa und an

einzelnen Stellen der Wand zu Nervenknoten vereinigt seien. Die neueren Untersuchungen von Dahl haben jedoch den Beweis erbracht, daß sowohl die Muskulatur, wie die Schleimhaut der Gebärmutter frei von Ganglien sind. In Übereinstimmung damit ließen sich auch im Kaninchenuterus Ganglienzellen nicht nachweisen (Sukemasa). Die große Unabhängigkeit des Uterus vom zerebrospinalen und sympathischen Nervensystem wird dadurch bewiesen, daß Spontangeburten stattfinden können trotz vollständiger Lähmung der unteren Körperhälfte infolge von schweren Erkrankungen und Läsionen oder nach Durchschneidung des Rückenmarks. In solchen Fällen verläuft die Geburt erstaunlich schnell, und die Tätigkeit der Gebärmutter erscheint gewaltsam, gewissermaßen ungezähmt, so daß der Eindruck entsteht, als ob unter normalen Verhältnissen vorhandene Regulationsvorrichtungen ausgeschaltet wären (Zimmermann, Schmidt). In Übereinstimmung damit erzielt man experimentell eine deutliche Verstärkung der Automatie und eine Erhöhung der Reaktion gegen alle tonussteigernden Agentien, wenn man die zum Uterus führenden Nerven durchschneidet und degenerieren läßt (Sukemasa). Der menschliche Uterus hat zahlreiche Verbindungen mit dem animalen und vegetativen Nervensystem. Mit dem Sympathicus durch die beiden an der Wand des kleinen Beckens liegenden Plexus hypogastrici, welche aus dem Plexus aorticus hervorgehen. Die sympathischen Fasern versorgen unter Bildung von ganglienzellenhaltigen Geflechten sämtliche Beckenorgane, den Uterus durch den paarigen, innerhalb des supravaginalen Bindegewebes in der Höhe der Cervix gelegenen Plexus uterovaginalis, welcher mit dem ebenfalls sympathischen Plexus haemorrhoidalis und vesicalis zusammenhängt. Zerebrospinale Nervenäste gelangen vermittelst der Nervi communicantes auf dem Wege über diese sympathischen Geflechte zum Uterus, während die Wurzeln des Plexus sacralis teils direkte Fasern entsenden, teils indirekt über diese Zervikalganglien ihre Verbindung mit dem Uterus herstellen. Die Annahme eines im Rückenmark gelegenen Zentrums der Uterusfunktion hat sich durch den auch beim Menschen erbrachten Nachweis der Automatie als unrichtig herausgestellt. Dagegen haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß der Uterus sowohl direkt vom Sympathicus aus, wie reflektorisch erregbar ist, z. B. durch faradische Reizung einzelner Nerven des Plexus brachialis und cervicalis. Dieser experimentell bei Kaninchen erbrachte Beweis zwingt zur Annahme eines Reflexbogens (Zimmermann) im Rückenmark, dessen Unterbrechung sowohl in seinem sensiblen, wie in seinem motorischen Abschnitte möglich ist und in

beiden Fällen die schon erwähnte brutale und zügellose Geburtstätigkeit des Uterus bedingt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in den zur Gebärmutter führenden spinalen Fasern auch Hemmungsnerven verlaufen. Diese werden blockiert, wenn bei der Geburt die sensiblen von den Genitalien kommenden Reize infolge Erkrankung der Hinterstränge nicht weiter laufen können, oder die pathologische Beschaffenheit der Vorderhörner die zentrifugale Leitung der Hemmung in den vorderen Wurzeln unmöglich macht. Außerdem ist die Annahme vom Gehirn kommender Hemmungsbahnen physiologisch notwendig (Zimmermann). Bei Mensch und Tier ist also die Bewegung des Uterus autonom. Sie wird regulierend gefördert oder gehemmt durch sympathische, bzw. zerebrospinale Nervenfasern, welche den Zusammenhang mit Rückenmark und Gehirn herstellen. So wird die oben begründete Analogie zwischen Uterus und Herz noch offensichtlicher, indem beide Organe ihre Eigenbewegung besitzen, welche vom Nervensystem im Sinne der Funktionssteigerung und -hemmung beeinflußt werden kann.

Literatur.

Backmann, Die Erregung des überlebenden Uterus und Darmes durch Organextrakte und -dialysate. Arch. f. d. ges. Physiologie 1921, Bd. 189, S. 261. — Biedermann, Über das Herz von Helix pomatia. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissenschaften, Wien 1884, Bd. 89, Abt. III, S. 19. — Blumreich, Experimente zur Frage nach den Ursachen des Geburtseintrittes. Arch. f. Gyn. 1904, Bd. 71, S. 135. — Fano, Über die Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europaea. Beiträge zur Physiologie. Festschrift f. Karl Ludwig 1887, S. 287. — Fano und Spadolini, Sull' elettrocardiogramma durante le oscillazioni del tono negli atri dell' Emys europaea. Arch. di Fisiologia 1913, Bd. 11, S. 467. — Franz, Studien zur Physiologie des Uterus. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn. 1904, Bd. 53, S. 361. — Frommel, Über die Bewegungen des Uterus. Ebenda 1882, Bd. 8, S. 205 — Hoogkamer, Die Nerven der Gebärmutter. Arch. f. Gyn. 1913, Bd. 99, S. 231. — Holste, Über das Paeonia-Alkaloid. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1916, Bd 18, S. 6 u. 20. — Derselbe, Neue Methoden zur Untersuchung überlebender Organe. Jen. Zeitschr. f. Naturwissenschaft 1916, Bd. 54, S. 22. — Derselbe, Das Verbenalin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1918, Bd. 19, S. 483. — Kehrer, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gyn. 1907, Bd. 81, S. 160. — Kurdinowski, Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolierten Gebärmutter. Arch. f. d. ges. Physiologie 1904, Suppl.-Bd., S. 323 und Zentralbl. f. Physiologie 1905, Bd. 18, S. 3. — Loewi, Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Arch. f. d. ges. Physiologie 1921, Bd. 189, S. 239. — Müller, Das vegetative Nervensystem, 1920, S. 201 (Dahl). — Rübsamen und Perlstein, Experimentelle Untersuchungen über den Gaswechsel der Uterusmuskulatur. Arch. f. Gyn. 1912, Bd. 95, S. 105. — Schmidt, Spontane Geburt bei Poliomyelitis ant. acuta. Inaug.-Dissert. Jena 1915. — Sukemasa, Ogata, The activity of the isolated uterus. Journ. of pharmacology and experimental therapeutics 1921, Bd. 18, Nr. 3, S. 185. — Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Arch. f. d. ges. Physiologie 1901, Bd. 86, S. 504. — Derselbe, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Ebenda Bd. 79, S. 379. — Zimmermann, Über die Ursache des überraschend schnellen Geburtsablaufs bei Rückenmarkserkrankungen. Arch. f. Gyn. 1914, Bd. 102, S. 563.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Druckpuls der Arteria carotis und Elektrokardiogramm bei langsamer intravenöser Infusion von Digitalisstoffen.

Von

Dr. J. Planelles und Dr. F. F. Werner.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 5. VII. 1922.)

Die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich der dynamischen Kreislaufswirkung der Digitalisstoffe sind kaum auf die therapeutischen Verhältnisse am kranken Menschen zu übertragen. Dieser ist durch seine pathologischen hämodynamischen Zustände bekanntlich außerordentlich für Digitalis sensibilisiert. Die Schaffung analoger Zustände im Tierexperiment ist so gut wie unmöglich, oder verlangt so weitgehende operative Eingriffe, daß die Schlußfolgerung vom Tierversuch auf Menschentherapie sehr gewagt erscheint.

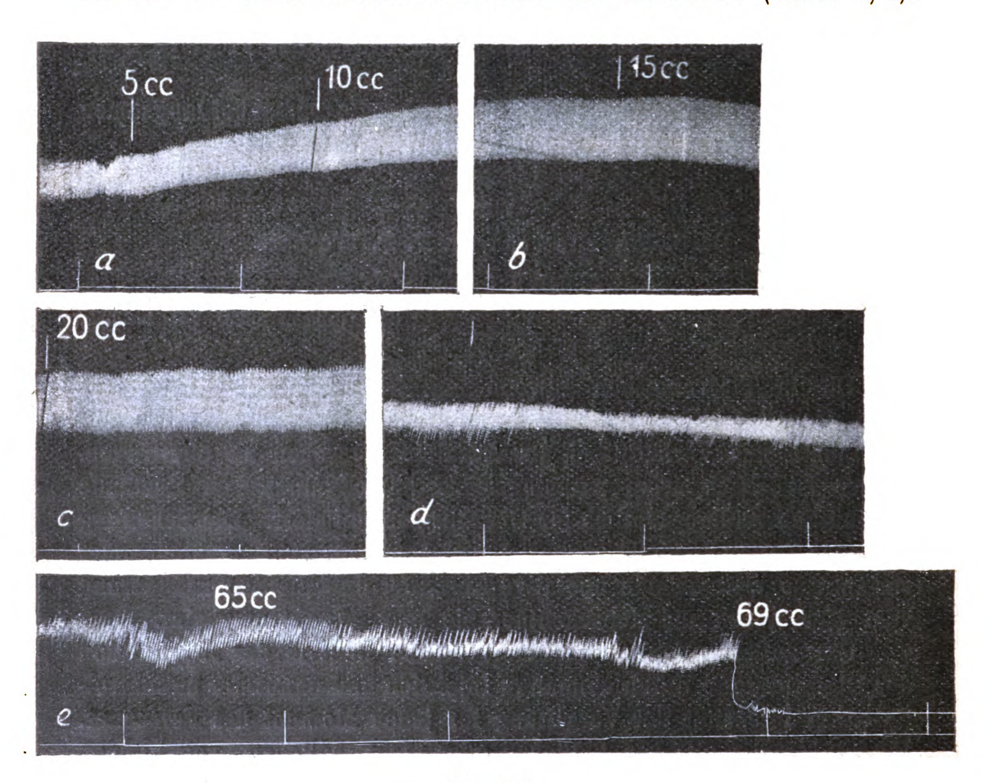
Ein äußerer Mangel der Tierversuche liegt in der Applikation der Digitalisstoffe durch einmalige Injektion und damit der unkontrollierbaren Intensität der Vergiftung für jeden Moment des Versuches. Es wird meist nur von tödlichen oder nicht tödlichen, von kleinen oder großen Dosen von den Autoren gesprochen. Wenn es im allgemeinen auch zugegeben werden muß, daß die beobachteten Anfangsstadien der Wirkung einer jeden Digitalisdosis den sogenannten therapeutischen Dosen nahe stehen werden, so wäre doch eine nähere Präzision des therapeutischen Stadiums erwünscht.

Sie richtig zu geben, hat zur Voraussetzung, daß man den Digitalisstoff so langsam dem Versuchstier einverleibt, daß die ja in praxi auf dem Wege der innerlichen Gabe ganz allgemeine langsame Verankerung der Stoffe an das Herz sicher kopiert werden kann. Der Weg dazu ist die langsame intravenöse Infusion äußerst verdünnter Digitalislösungen. Erstmals wurde konsequent dieser



Weg von Hatcher[1]) beschritten, mit dem Erfolge, daß festgestellt werden konnte, daß die absolute tödliche Dosis eines Digitalisglykosides bei Katzen für jeden Stoff eine Individualkonstante darstellt.

Bei graphischer Registrierung solcher Blutdruckversuche erhält man ein Kurvenbild wie in Kurve 1, in dem besonders charakteristisch der scharf markierte Moment des Todes ist (Kurve 1, *e*).



Kurve 1.

Von den einzelnen Stadien interessieren besonders die Effekte der geringsten infundierten Mengen. Bis etwa 30 % der tödlichen Mengen sind am Kreislauf nur positive oder jedenfalls keine negativen Beeinflussungen zu bemerken, in Kurve 1, *a*, *b*, *c* z. B. vergrößerte Amplituden mit gleichzeitiger Blutdrucksteigerung.

Diese Effekte müssen aber nicht eintreten; in vielen unserer zahlreichen Messungen ist während dieser Phase der Giftwirkung an

1) American Journal of Pharmacy 1910, Bd. 82, S. 368.

der Blutdruckkurve nichts zu bemerken. Man wird die ausgesprochen positive Beeinflussung auffassen müssen als einen gewissen Heilerfolg eines durch die Präparation oder sonstwie etwas in Unordnung geratenen Kreislaufs, in dem die venöse Hälfte überfüllt ist und durch die ersten Digitaliswirkungen wieder zur Norm gepumpt wird. Das muß nach bekannten Gesetzen der Hämodynamik unter Vergrößerung der Amplituden und ceteris paribus Erhöhung des Blutdrucks einhergehen.

Wir haben in dieser Hinsicht die Glykoside Digitoxin, Gitalin, Strophanthin und Scillaren untersucht und für alle gefunden, daß sich die Phase der hämodynamischen Normalität etwa bis 30 % der tödlichen Dosis erstreckt. Dies dürfte demnach auch die äußerste Grenze der sogenannten therapeutischen Dosis der fraglichen Substanzen sein.

Die tödlichen Dosen der Substanzen sind bekannt, sie ist z. B. für Strophanthin = 0,17 mg pro Kilo, demnach die therapeutische Dosis = 0,06 mg pro Kilo Katze.

Da am kranken Menschen 0,001 g k-Strophanthin intravenös eine große Dosis ist, also pro Kilo eines 60 kg schweren Menschen 0,0017 mg Strophanthin, ergibt sich, daß für den Menschen etwa nur der 30. Teil dessen genügt, was für die normale Katze die Grenze des hämodynamisch symptomlos erträglichen bedeutet.

Von 30 % der tödlichen Dosis an werden die Amplituden kleiner, die Pulse später arrhythmisch, der Blutdruck sinkt, das Stadium ist zweifellos toxisch. Es geht bei fortlaufender Infusion in den Tod durch tonischen Stillstand über.

Bis zu 80 % der tödlichen Dosis sind für die Tiere ohne Schaden überstehbar, wenn man dafür sorgt, daß keine größeren Anforderungen an das Tier gestellt werden. Das gilt sogar für das so stark im Herzen festgehaltene Digitoxin[1]).

Einzeldruckpulse.

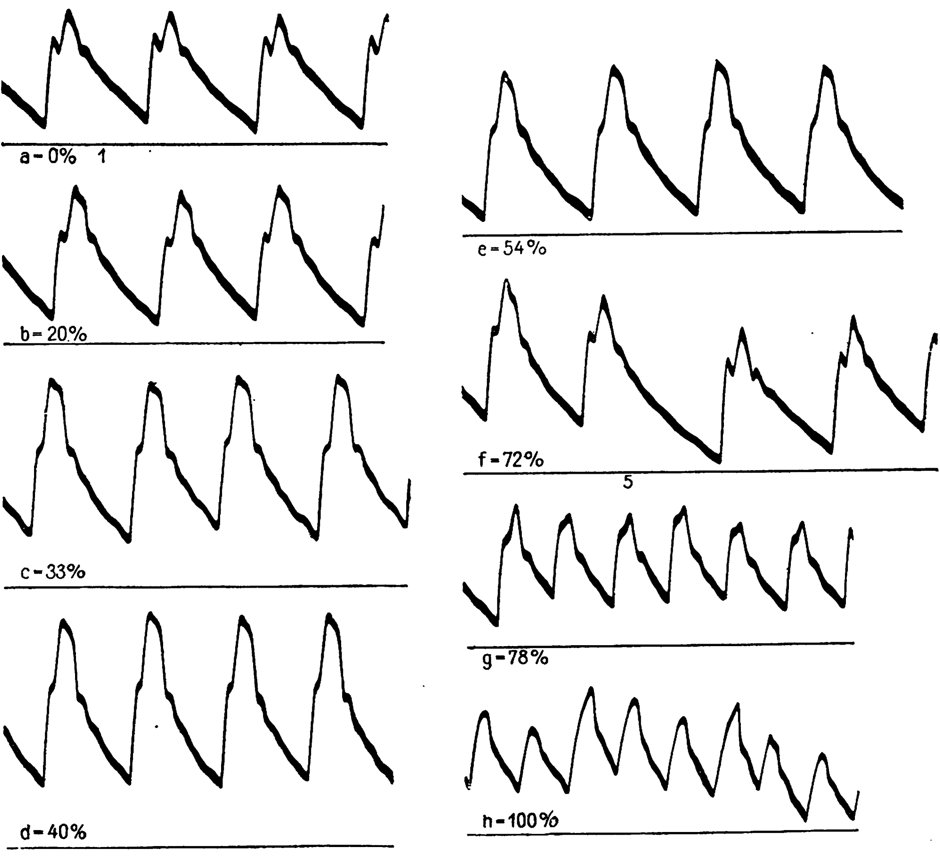
Die Blutdruckkurve in der Art, wie sie in unseren Versuchen mit vielen Hunderten von Einzelpulsen auf engstem Raume verzeichnet wurde, gibt natürlich nur Maxima und Minima und ganz grobe Rhythmusstörungen. Es war a priori nicht auszuschließen, daß in genau registrierten Pulsen vielleicht doch noch Einzelheiten zum Vorschein kommen könnten, die bei der obigen Verzeichnung verschluckt werden.

---

1) Hatcher, a. a. O.

Wir haben deshalb die einzelnen Pulse mit einem guten Frankschen Spiegelmanometer von hoher Schwingungszahl unter photographischer Registrierung verfolgt. Zu diesem Zweck wurde die sehr verdünnte Giftlösung aus einer Bürette infundiert. Die tödliche Menge an Kubikzentimetern war uns bekannt. Im gewünschten Momente, d. h. nachdem ein bestimmter Prozentgehalt der tödlichen Dosis eingeflossen war, wurde dann eine Aufnahme des Carotispulses bewerkstelligt. Die Schwingungszahl des Manometers war derart, daß der Moment der Schließung der Aortenklappen wie auch die »Vorschwingung« gut markiert war.

Die Kurve 2, *a—h* enthält die einzelnen Phasen der Vergiftung mit Scillaren, die angegebenen Werte sind Prozente der tödlichen Dosis.



Kurve 2.

Es ergibt sich, daß, abgesehen von der merklichen Zunahme des systolischen Druckes bis zu 40 % der tödlichen Menge anhaltend, keine neuen Erscheinungen am Puls auftreten, höchstens eine Neigung zum Plateau auf dem Gipfel der Systole, als Ausdruck der ja auch in Druckkurven des linken Ventrikels bei Digitaliswirkung bekannten analogen Erscheinung. Der Mechanismus des Schlusses der Semilunarklappen arbeitet bis 78 % tödlicher Dosis und wird erst von da an defekt. Prinzipiell die gleichen Bilder bekamen wir mit Strophanthin, Digitaliskaltextrakt und Digitoxin. Man muß also sagen, daß eine schärfere Fassung des Begriffs »therapeutische« Dosis auch aus der Form des Einzelpulses bei langsam fortlaufender Vergiftung nicht zu entnehmen ist.

Elektrokardiogramme[1]).

Zur Gewinnung der Elektrokardiogramme wurde von dem ganz schwach mit Äther narkotisierten Tiere durch Nadelelektroden[2]) von der linken Vorderpfote und dem rechten Bein abgeleitet. Für die Zeit der Aufnahme der Elektrokardiogramme wurde der Zustrom der Digitalislösung für jeweils 3 Minuten unterbrochen.

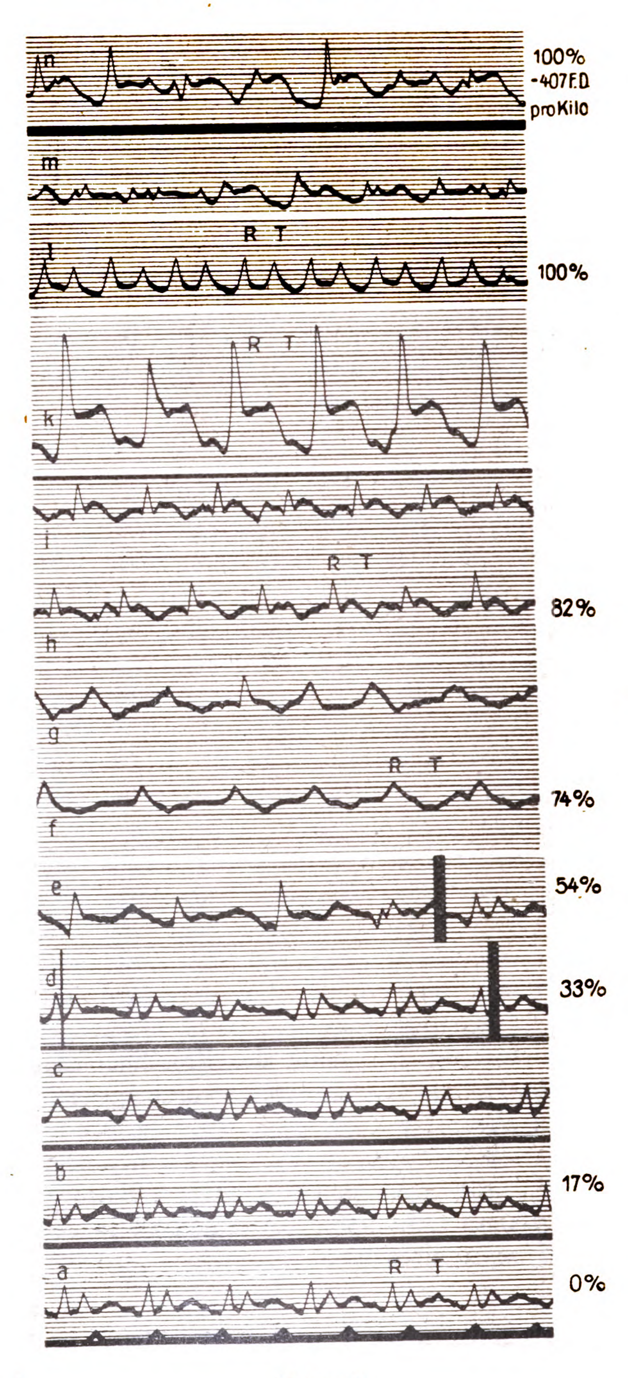
Das normale Elektrokardiogramm der verwendeten Katze gibt die Einthovenschen Zacken *R* und *T* (von einer Deutung der Zacke zwischen *R* und *T* soll abgesehen werden). Wie ersichtlich, ist bis zu 33 % der tödlichen Dosis keine Änderung am Elektrokardiogramm zu bemerken. Erst bei 54 % erscheinen Änderungen, die sich aber mehr auf dem Gebiet des Rhythmus äußern. Um 70 % herum wird die *T*-Zacke negativ, eine auch vom Froschherzen in der Digitalisvergiftung bekannte Erscheinung. Auffallend ist hier auch die starke Dämpfung der *R*-Zacke. Der Zustand verschwindet mit zunehmender Vergiftung wieder. Bei 80 % herrscht wieder normale *R*-Zacke mit negativer *T*-Zacke. Es ist möglich, daß der Zustand bei 70 % etwa der Peristaltik des Froschherzens entspricht, in der ja die Ausbreitung der Erregung vorübergehend in Unordnung ist. Da im Zustand von 80 % die *R*-Zacke ihre alte Richtung hat, ist anzunehmen, daß die Systolen an der normalen Stelle beginnen. Bei 90 % treten sehr große elektrische Pulse mit Verlangsamung des Rhythmus auf, die dann allmählich in die terminalen Erscheinungen (*l*, *m*, *n*) übergehen.

---

1) Die Versuche stammen von Herrn Prof. Okushima.

2) Vgl. W. Straub, Klin. Wochenschrift, 1. Jahrg., Nr. 33, S. 1638.





n
100%
-407 F.D.
pro Kilo
m
R T
l
100%
R T
k
i
R T
82%
h
g
R T
74%
f
e
54%
d
33%
c
b
17%
a
R T
0%

Kurve 3.

Erscheinungen wie *k* sind in allen Versuchen aufgetreten. Das Elektrokardiogramm stimmt also hinsichtlich der allgemeinen Zustandsänderung im großen und ganzen mit dem Druckpuls überein. Bis zu einer Vergiftung von 33 % der tödlichen Dosis treten auch hier keinerlei Änderungen auf.

Demnach ist als Ergebnis der ganzen Untersuchung zusammenfassend zu sagen, daß am normalen Tier Digitalisdosen von etwa 30 % der tödlichen Dosis noch keinerlei Schadenwirkungen am Herzen und Kreislauf verursachen und daß demnach in diesem Bereich der Digitalismengen die sogenannten therapeutischen Dosen zu suchen sein werden.



III.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

25. Die Wirkung des Physostigmins auf den quergestreiften Muskel.

(Ein Beitrag zur Tonusfrage.)

Von

Dr. Konrad Zucker.

(Mit 2 Abbildungen und 7 Kurven.)

(Eingegangen am 4. VIII. 1922.)

I.

Seitdem die Untersuchungen von Botazzi (3) und Joteyko die Ansicht aufgebracht hatten, daß die schnellen Zuckungen des Skelettmuskels die Funktion der quergestreiften Fibrillen und die langsame Verkürzung und besonders die länger dauernde Erhaltung der Verkürzung die Tätigkeit des sarkoplasmatischen Anteils im Muskel sei, bauten spätere Arbeiten über den Tonus des quergestreiften Muskels zum großen Teile auf dieser Theorie weiter auf. — Seitdem ferner von Boeke (1) der anatomische Nachweis erbracht wurde, daß sich auch im Skelettmuskel marklose Nervenfasern mit hypolemmal gelegenen Endorganen fänden, schien es gegeben, diese mit einer Innervation der tonischen Komponente des Muskels in Verbindung zu bringen. — So viele Autoren sich nun seither mit dem Problem des Muskeltonus bzw. mit dessen Innervation befaßten, so viele Meinungen fast werden vertreten, und ebenso viele experimentelle Methoden zur Klärung der Frage herangezogen.

Besonders sind es in neuerer Zeit Arbeiten von Frank (4, 5, 6), die unter Anwendung verschiedener Methoden die Theorie zu stützen suchen, daß das parasympathische Nervensystem für den Tonus in Frage komme, während de Boer (2) auf Grund seiner Untersuchungen den Sympathikus dafür verantwortlich macht. Riesser (21) fordert vor allem eine ein-

gehendere Kenntnis der tonischen Funktion als solcher und läßt die Frage einer besonderen Innervation zunächst in den Hintergrund treten. — Arbeiten, die sich strikte gegen Franks Auffassung wenden, wurden kürzlich von Kahn (14), Spiegel (26) und besonders von Hansen, Hoffmann und Weizsäcker (10) unternommen; außerdem kam v. Kries (15) auf Grund mehr theoretischer Betrachtungen und Zusammenfassung der Resultate vieler anderer Arbeiten zu einer Ablehnung der Frankschen Auffassung. Ähnlich auch H. H. Meyer (18).

In einem Teil dieser und noch anderer Arbeiten spielt das Physostigmin mit seiner sehr interessanten Wirkung auf den Skelettmuskel eine bemerkenswerte Rolle. — Auch hier findet sich eine Fülle widersprechender Ansichten, und zwar schon in älteren Arbeiten, in denen noch keine Stellung zum Tonusproblem genommen wurde, sondern in denen mehr der Frage nach dem Angriffspunkte des Giftes nachgegangen wurde.

Harnack und Witkowsky (9) nehmen als Angriffspunkt des Physostigmins wenigstens am Froschmuskel die kontraktile Substanz selbst an. Rothberger (22), der am Warmblüter arbeitete, sieht ihn in der motorischen Nerven-Endplatte. Magnus (17) findet ihn am Nervenende. Zum gleichen Resultat kommt Fühner (7) für das Guanidin am Frosch, welches Gift nach Frank bei Kaltblütern die gleiche Wirkung ausübt wie das Physostigmin am Warmblüter. Frank selbst nimmt für das Physostigmin im Anschluß an Langleys Konzeption eine rezeptive neuromuskuläre Substanz als Angriffspunkt an, die er mit parasympathischen Nerven verknüpft denkt. — Es kann nicht Wunder nehmen, daß bei derart differenter Auffassung auch die Physostigminphänomene in ihrer Beziehung zum Tonus ganz verschieden gedeutet wurden, zumal unter »Tonus« von den einzelnen Autoren nicht immer das gleiche verstanden wird.

Um möglichst wenig zu präjudizieren, möchte ich im folgenden den Ausdruck Tonus unter Anlehnung an die Ausführungen von Parnas (20) in dem Sinne gebrauchen, daß er die reziproke Länge des Muskels während eines »nicht aktiven« Zustandes bedeutet, oder besser, weil allgemeiner: Die Höhenlage seiner Dehnungskurve während dieses Zustandes. Als »nicht aktiv« wird der Zustand insofern betrachtet, als er durch zentrale Impulse auf der gewöhnlichen motorischen Bahn nicht erkennbar hervorgebracht oder verändert wird.

Die folgende Arbeit befaßt sich, unabhängig von theoretischen Meinungen mit der Muskelwirkung des Physostigmins. Da ich der Ansicht bin, daß die letzte Erklärung der Physostigmineffekte am Muskel mehr oder weniger abhängig ist von der Klärung des Tonusproblems und nicht umgekehrt, so können auch die hier erörterten Ergebnisse keinen Anspruch darauf erheben, einen Beweis für oder gegen die Theorie eines selbständigen, isolierten Tonus und dessen

eventueller Innervation zu geben. Die folgenden Versuche sollen vielmehr zunächst nur durch möglichste Abänderung der Versuchsbedingungen die Kenntnis der Physostigminwirkung erweitern. Da jedoch das Physostigmin einer der Hauptrepräsentanten derjenigen Pharmaka ist, die in elektiver Weise den Tonus beeinflussen, so erscheint die Hoffnung nicht unberechtigt, daß diese oder jene Erscheinung fördernd zur Klärung der Tonusfrage herangezogen werden könnte. — Bei dem jetzigen, auch durch meine Versuche erreichten Stande unserer Kenntnisse ist es aber noch nicht möglich, die Summe aller ermittelten Tatsachen durch eine logische und lückenlose Reihe von Gedanken zu verknüpfen; und es ist im folgenden daher auch nur soweit der Versuch dazu gemacht, als es sich zwanglos ergab.

II.

Das Physostigmin erzeugt in Dosen, die für Tiere wie für den Menschen noch nicht toxisch sind, am Muskel drei voneinander unterscheidbare Symptome: 1. Die bekannte Erregbarkeitssteigerung, die sich durch Senkung der Reizschwelle für die gewöhnliche Zuckung zu erkennen gibt, 2. eine Muskelrigidität oder Tonussteigerung, so daß die Bewegungen des physostigminierten Tieres unbeholfen und spastisch erscheinen und sein Gang »wie auf Stöcken« ist (Heubner 11), 3. eigentümliche fibrilläre oder faszikuläre Zuckungen, auch Muskelschwirren oder Muskelflimmern genannt. Diese Erscheinung wird bei Kaltblütern vermißt oder nur sehr selten und inkonstant beobachtet.

Die Erregbarkeitssteigerung fanden und studierten u. a. Harnack und Witkowsky (9) am Frosch und am Warmblüter, und zwar reizten sie dabei den Muskel direkt. Frank (6) stellte diese Erscheinung neuerdings auch am Menschen bei indirekter Applikation des elektrischen Reizes fest, fand sie jedoch nur für den galvanischen und verneint sie für den faradischen Strom. Sehr eingehend befaßte sich Rothberger (22) mit der Wiederherstellung der Erregbarkeit des zuvor durch Kurare gelähmten Skelettmuskels durch Physostigmin; auch er reizte vom Nerven aus. — Die tonussteigernde Eigenschaft des Physostigmins beschäftigte u. a. besonders Riesser (21). Er zeigte am isolierten Kaninchenmuskel, daß der weiße Muskel auf Physostigmin nach Reizung nur mit einer erhöhten Zuckung reagierte, während am roten Muskel hierzu noch regelmäßig eine langdauernde Kontraktur im absteigenden Schenkel kam. Ferner studierte Frank den Muskeltonus am Menschen und an Tieren u. a. auch nach Physostigmin und ihm antagonistisch wirkenden Pharmacis. Auf seine Ergebnisse und Schlußfolgerungen wird später noch kurz eingegangen werden. — Über die fibrillären Zuckungen nach Physostigmin sagt Rothberger, daß sie schnell und sicher durch geringe Mengen Atropin zu beseitigen

und danach auch durch große Dosen Physostigmin nicht wieder hervorzurufen seien. Nicht aber sistierten sie nach Kurare oder durch Chloralnarkose. — Harnack und Witkowsky (9) zeigten (ebenfalls am Warmblütermuskel), im Gegensatz zu Rothberger, daß die Muskelzuckungen durch komplette Kuraresierung, wenn auch zunächst nicht, so doch bald darauf zum Stillstand gebracht werden. — Magnus' (17) Versuche bewiesen in diesem Punkte dasselbe. Er stellte sie an Kaninchen an und zeigte daran auch weiter noch, daß die fibrillären Zuckungen nach Nervendurchschneidung noch anhielten und bis zum 18. Tage nach Nervendurchschneidung durch Physostigmin wieder hervorzurufen seien. — Frank stellte fest, daß nicht nur der durch Physostigmin gesetzte Hypertonus, sondern auch die fibrillären Zuckungen durch Atropin (vgl. Rothberger) und Skopolamin zu beseitigen sind. Weiterhin fand er die gleiche Aufhebung durch Novokain, und zwar bereits in Dosen, die die motorischen Nerven noch unbeeinflußt ließen. — Schäffer (23) fand diese Aufhebung auch nach Adrenalin.

Faßt man die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse zusammen, so ergibt sich das Bedürfnis nach Ergänzung vor allem der Versuche am Warmblüter sowie nach einer Aufklärung des Unterschiedes zwischen Warm- und Kaltblüter bezüglich des Auftretens der fibrillären Zuckungen.

III. Methodisches.

Zu meinen Versuchen wählte ich außer Fröschen an Warmblütern Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben. Letzteren wurde anfangs der bequemeren kymographischen Registrierung wegen der Vorzug gegeben. Denn häufig genug erwiesen sich die im Laboratorium zur Verfügung stehenden Halteapparate für größere Tiere als ungenügend beim Versuch einer genaueren kymographischen Aufzeichnung der Längenänderung eines einzelnen Muskels. — Die Frösche wurden stets frisch dem Ranarium entnommen und in dem Böhmschen Froschpanzer fixiert. Der zu untersuchende Gastroknemius wurde in situ gelassen, nur die Sehne durch Einschnitt losgetrennt und mit einem doppelarmigen Schreibhebel verbunden. Ferner wurde zwecks elektrischer Reizung der N. ischiadicus am Oberschenkel bloßgelegt und unter peinlicher Schonung der Gefäße isoliert. — Die Tauben wurden auf das Ewaldsche Taubenbrett gespannt und nach einer von Gildemeister (8) angegebenen Methode so präpariert, daß ein, eventuell auch beide Mm. extensores carpi mit je einem Schreibhebel verbunden das Kymographion beschrieben. — Soweit in den Versuchen der Muskel direkt oder vom Nerven aus gereizt werden mußte, wurde zumeist der Induktions-Öffnungsschlag des Kronecker-Schlitteninduktoriums benutzt; und zwar kamen nur Intensitäten in der Nähe der Reizschwelle in Betracht. — Die Reizelektroden waren b-förmig gebogene Platin-Versenkelektroden, bei deren Anwendung die dem Nerven anliegenden Gewebe von diesem gänzlich isoliert waren. — Da sich herausstellte, daß die Befeuchtung des etwa $^3/_4$ cm lang freiliegenden Nerven mit Ringerlösung seine Erregbarkeit beeinflußte, vermied ich die Anwendung von Ringerlösung, indem ich aus der umliegenden Muskulatur ein



kleines Stückchen herausschnitt und dieses über die durch die Elektrodenfassung laufende Strecke des Nerven legte, ohne ihn selbst damit in Berührung zu bringen; auf diese Weise wurde eine feuchte Kammer im kleinsten Maßstabe hergestellt (vgl. Abb. 1).

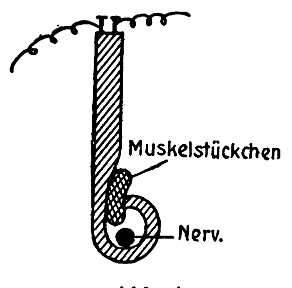


Abb. 1.

Als Physostigminpräparat benutzte ich ein sehr reines schwefelsaures Salz, das im Pharmakologischen Institut zu Göttingen schon öfter geprüft worden war. Es beziehen sich also im folgenden auch alle quantitativen Angaben auf das schwefelsaure Salz des Physostigmins. Zur Injektion gelangte es in Ringer gelöst. Die Lösung wurde in dunklen Flaschen und in dunklem Raume aufbewahrt und wurde mindestens jede Woche erneuert.

An Fröschen, die relativ unempfindlich gegen dieses Gift sind, konnte ich erst in Dosen von 3—4 mg an aufwärts sichere Erfolge am Muskel erzielen (Frosch = 50—55 g). — Bei Tauben, an denen ich immer annähernd gleich schwere benutzte (270—285 g), fand ich die wirksame Dosis zwischen 0,05 und 0,12 mg. Während sich in einzelnen Fällen schon 0,13 mg als tödlich erwies, wirkte eine Dosis von 0,15 mg bei einer sonst normalen Taube unbedingt letal. Diese Werte beziehen sich auf subkutane Applikation, die ich bei Tauben ausschließlich anwandte. — Meerschweinchen und Kaninchen gab ich als wirksame Dosis 0,6—0,7 mg pro Kilogramm Tier subkutan; intravenös waren dieses doch schon etwas gefährliche Dosen.

IV. Versuchsergebnisse.

a) Bezüglich der Erregbarkeitssteigerung.

Die Erregbarkeitssteigerung am Froschmuskel durch Physostigmin fand ich zunächst bei direkter Reizung wie sie ja auch schon von Harnack und Witkowsky (9) beschrieben wurde. Doch ist sie hier nicht so stark ausgesprochen, wie wenn man vom Nerven aus reizt. Bei solcher indirekten Reizung ließ sich jedoch eine Erregbarkeitssteigerung nur dann feststellen, wenn der Nerv intakt gelassen wurde. Wurde der Nerv kurz vor dem Versuche durchschnitten, so konnte selbst nach großen Mengen Physostigmin keine Steigerung der Erregbarkeit festgestellt werden; in einigen Fällen sank die Erregbarkeit sogar. Es soll dies natürlich nicht auf Rechnung der Physostigminwirkung gesetzt werden, sondern soll nur dartun, daß in diesen Fällen ein Sinken der Erregbarkeit nach Durchschneidung des Nerven auch nicht durch Physostigmin aufgehalten werden konnte. — Wurde also der Nerv intakt gelassen, dann stieg die Erregbarkeit durch 4—5 mg Physostigmin um durchschnittlich 5—6 cm Rollenabstand, und zwar wurde das Maximum etwa 25 Minuten nach der Injektion erreicht. — Als einmal während eines

Versuchs der physostigminierte Frosch enthirnt wurde, trat eine bedeutend höhere Steigerung der Erregbarkeit auf als sie sonst nach Physostigmin allein beobachtet wurde. Bei systematischer Untersuchung dieser Erscheinung wurde folgende annähernde Gesetzmäßigkeit gefunden: Die Erregbarkeitssteigerung nur nach Enthirnung ohne Physostigmin drückte sich durch ungefähr 5—6 cm Rollenabstand aus. Enthirnte ich nun nach vorheriger Physostigmingabe, so fand ich, daß sich scheinbar die Wirkung beider Faktoren addierte oder sogar mindestens addierte; denn die Erregbarkeitssteigerung entsprach nun 12—16 cm Rollenabstand. — Dasselbe Verhalten ergab sich, wenn zuerst enthirnt und danach Physostigmin gegeben wurde. —Wurde aber die Enthirnung dem Versuche um 1 Stunde vorausgeschickt, in der Annahme, daß eine Shockwirkung in der Zeit abgeklungen war, so wurde nun auf Physostigmin hin nur eine unbedeutende Erregbarkeitssteigerung gefunden, die sich bestenfalls auf 3 cm belief.

Einige Beispiele aus den Versuchsprotokollen mögen das Gesagte erläutern.

Versuch 43.

Frosch (indirekte Reizung; intakter Nerv).
1. Normale Reizschwelle. 2. Nach Physostigmin.

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	39	normal
5	40	
10	40½	
15	40½	
	5 mg Physostigmin.	
20	40	—
25	40½	—
30	41	—
35	44½	—
40	45½	—

Versuch 36.

Frosch ohne Physostigmin, indirekte Reizung.
1. Normale Reizschwelle. 2. Nach Enthirnung.

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	34	normal
5	34	
10	33	
15	33½	
	Enthirnung.	
20	37	—
25	39½	—

Versuch 35.

Frosch; indirekte Reizung.
1. Normale Reizschwelle. 2. Nach Physostigmin.
3. Und dann nach Enthirnung.

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	41	normal
5	39	
10	40	
15	39	
20	41	
	6 mg Physostigmin.	
25	$41^1/_2$	—
30	42	—
	Enthirnung.	
35	42	—
40	48	—
50	$54^1/_2$	—

Versuch 42.

Frosch; 55 Minuten zuvor enthirnt.
1. Reizschwelle vor, 2. nach Physostigmin.

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	37	normal
5	$36^1/_2$	
10	37	
15	$36^1/_2$	
	5 mg Physostigmin.	
20	38	—
25	$38^1/_2$	—
30	$38^1/_2$	—
35	$35^1/_2$	—
	3 mg Physostigmin.	
40	39	—
45	$39^1/_2$	—
50	$35^1/_2$	—
55	35	—

Die schon von Rothberger (22) eingehend studierte antagonistische Wirkung des Physostigmins nach Kuraresierung in bezug auf die Erregbarkeit konnte auch von mir an Fröschen bestätigt werden; jedoch wiederum nur, wenn der Nerv nicht durchschnitten war (vgl. Versuch 10). Mit der Dosierung von Kurare mußte inso-

fern vorsichtig umgegangen werden, als es durch noch so hohe Physostigmindosen nicht mehr gelang, die Kurarewirkung zu beheben, wenn erst einmal die Erregbarkeit vom Nerven aus auf wenige Zentimeter Rollenabstand gesunken war. Die Kuraremenge, die solches bewirkte, lag bei dem von mir verwendeten Kurare zwischen 0,1 und 0,15 mg. Es mußte also, um einen Physostigminerfolg zu haben, unterhalb von 0,1 mg Kurare geblieben werden.

Versuch 10.

Frosch erhält innerhalb 2 Stunden vor Beginn des Versuchs in summa 0,08 mg Kurare. Dann an einem Bein Nerv durchschnitten und indirekt gereizt. Kontrolle am andern Bein.
1. Reizschwelle vor, 2. nach Physostigmin.
3. Prüfung des anderen Schenkels mit nicht durchschnittenem Nerven.

Vor 2 Stunden 0,08 mg Kurare, dann:

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	34	bei durchschnittenem Nerven
10	31	
20	29	
30	24	
40	20	
50	17½	
	4 mg Physostigmin.	
55	15	bei durchschnittenem Nerven
60	17	
65	17	
70	17	
	Am anderen Schenkel.	
85	35½	mit nicht durchschnittenem Nerven

Immerhin mußte aber auch versucht werden, wie es sich mit der Erregbarkeit bei direkter Reizung des Muskels verhielt, wenn die Erregbarkeit vom Nerven aus durch eine Überdosis von Kurare unwiederbringbar gemacht worden war. Und da zeigte sich, daß auch in diesem Falle durch Physostigmin die Erregbarkeit bei Reizung des Muskels selbst gesteigert wurde. Zwar war diese Steigerung nur relativ gering (3—4 cm Rollenabstand), sie mußte aber dennoch als solche angesprochen werden, da sich die Reizschwelle bei direkter Reizung, besonders wenn der Nerv zuvor ausgeschaltet wurde, sehr konstant und in engeren Grenzen hält, als 3 cm Rollenabstand entspricht (vgl. hierzu Versuch 50).

Versuch 50.

Frosch bekam 1 Stunde 10 Minuten zuvor 0,5 mg Kurare, dann:
1. Direkte und indirekte Reizschwelle vor, 2. direkte Reizschwelle nach Physostigmin. 3. Indirekte Reizschwelle als Kontrolle.

1 Stunde 10 Minuten zuvor 0,5 mg Kurare, dann:

Nach Minuten	Reizschwelle in ccm	
0	indirekt	< 10
	direkt	20
5	»	20
7 mg Physostigmin.		
10	direkt	20
15	»	20½
20	»	20½
30	»	23
35	»	23
40	»	24
50	»	24
	indirekt	< 10

Die Versuche über die Erregbarkeitssteigerung wurden dann an Tauben unter indirekter Reizung weiter fortgesetzt, und zwar mit durchaus ähnlichen Resultaten. Auch hier keine Steigerung nach Physostigmin, wenn der Nerv nicht intakt war. (Aus technischen Gründen wurde an der Taube der Nerv, wenn er geschädigt werden sollte, nicht durchschnitten, sondern fest ligiert.) Im übrigen erreichte die Erregbarkeitssteigerung bei Tauben beträchtlich höhere Werte als beim Frosch und konnte außerdem auch bei faradischer Reizung eindeutig festgestellt werden entgegen Franks (6) Angabe, der sie für den Menschen wenigstens verneint. — Lange Zeit allerdings konnte ich die Erregbarkeitssteigerung an der Taube nicht beobachten, bis ich eines Tages ein Tier etwas schwächer als üblich narkotisierte (nämlich mit 0,2 g Urethan statt 0,3 g); in diesem Versuche war sie dann auch gleich stark ausgesprochen und entsprach 11 cm Rollenabstand. — Jedoch trat ein Symptom auf Physostigmin auch in tiefer Narkose und auch bei ligiertem Nerven auf, nämlich eine erhöhte Zuckung bei Reizschwellenwerten. Während ja bekanntlich am normalen Tier die Zuckung bei Reizschwellenwerten klein ist und demgemäß bei stärker werdenden Reizen an Höhe zunimmt, trat nach Physostigmin — und besonders am narkotisierten Tier — die bemerkenswerte Erscheinung auf, daß beim Aufsuchen

der jeweiligen Reizschwelle durch immer nur minimale Verschiebung der sekundären Spule (um $^1/_4$ cm) entweder noch keine oder aber eine hohe Zuckung auftrat.

Nach Keith Lucas (12) beruht die normale allmähliche Steigerung der Zuckungshöhe zwischen Schwellen- und maximalen Reizen darauf, daß die einzelnen Elemente des Nerven eine verschiedene »Empfindlichkeit« haben; das Einzelelement bewirkt entweder gar keine oder maximale Kontraktion der von ihm versorgten Muskelfasern, d. h. es folgt dem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Nach meinen Versuchen hebt Physostigmin diese Unterschiede der Empfindlichkeit auf.

b) Beobachtungen über Tonus und fibrilläre Zuckungen.

1. Bei ungeschädigtem Nerven.

Zunächst sollen diese beiden Physostigminsymptome, die sich eigentlich nur gemeinsam betrachten lassen, beschrieben werden, wie sie sich am Muskel bei ungeschädigtem Nerven manifestieren.

Hat man einer Taube 0,05—0,11 mg Physostigmin subkutan injiziert und zeichnet nun die spontan auftretenden Erscheinungen am Muskel kymographisch auf, so bemerkt man nach etwa 5—12 Minuten, daß die horizontale Linie, welche der Muskel schreibt, sich langsam hebt, zugleich aber sieht man feine Zacken in der Kurve auftreten.

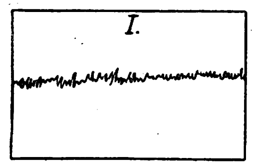
Die auf einigen der im folgenden abgebildeten Kurven sich zeigenden etwas gröberen Wellen, die in gleichen Intervallen auftreten, sind Atemschwankungen, deren Registrierung sich häufig nicht vermeiden ließ.

Diese feinen Zacken, die fibrillären Zuckungen, nehmen nun im weiteren Verlauf der Giftwirkung ganz in dem Maße zu, wie auch der Tonus steigt. Beide Erscheinungen sind also in ihrem Auftreten und in ihrer Stärke durchaus abhängig voneinander, so daß man am normalen Warmblütermuskel nie das Auftreten des einen Symptoms ohne das andere beobachten kann. — Nicht ganz so konstant verhält es sich allerdings beim Abklingen der Physostigminwirkung. Wenigstens beobachtete ich zweimal, daß die fibrillären Zuckungen langsam kleiner wurden und schwanden, während der Tonus doch noch nicht ganz wieder auf das Ausgangsniveau gesunken war. — Am Meerschweinchen, am Kaninchen und am Hund treten nach subkutaner Injektion des Giftes die fibrillären Zuckungen zuerst in den der Injektionsstelle benachbarten Muskeln auf; bei kleinen Dosen bleiben sie sogar oft auf diese beschränkt. Ist die Höhe der Physostigminwirkung überschritten, und nehmen die fibrillären

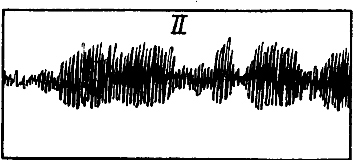


Zuckungen wieder etwas ab, so kann man sie auf's neue für einen Augenblick stark steigern, wenn man das Tier (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund) erschreckt oder überhaupt zu motorischen Impulsen anregt. Dabei tritt dann auch sofort wieder die typische Muskelsteifigkeit auf, wie sie ja schon u. a. von Schweeder (24) und von Heubner (11) genauer geschildert wurde. Ja, es gibt sogar einen Zeitraum während des Abklingens der Giftwirkung, wo man die Extremitäten des Tieres ruhig langsam hin und her bewegen kann, ohne eine deutliche Rigidität zu fühlen; führt man jedoch die passiven Bewegungen brüsk aus, oder fügt man dem Tiere während der Bewegung Schmerz zu, dann tritt die Steifigkeit und das Muskelflimmern sofort manchmal wieder auf.

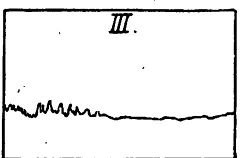
Die Wirkung des Atropins (und des Skopolamins) auf den physostigminierten Muskel wurde, wie z. T. schon erwähnt, auch von den meisten Autoren studiert, die sich mit der Muskelwirkung des Physostigmins befaßten. Und es ist in der Tat bemerkenswert, wie schnell dieses Gift schon in geringen Dosen selbst stärkste fibrilläre Zuckungen und Tonussteigerung beim Warmblüter verschwinden läßt. Allerdings verhält sich das Kaninchen, das bekanntlich überhaupt erst auf relativ hohe Dosen Atropin reagiert auch in diesem Punkt etwas resistenter gegen Atropin. Bei Tauben genügte 0,1 mg Atropin. sulf. subkutan, um in spätestens 2 Minuten zu wirken. — Es muß hier aber auch einer vorübergehend paradoxen Wirkung des Atropins Erwähnung getan werden, wenngleich mir wenigstens eine einleuchtende Erklärung dazu einstweilen noch fehlt. — Unter 20 Versuchen, bei denen ich die Wirkung des Atropins beobachtet habe, sah ich zweimal an Tauben und zweimal am Kaninchen, daß im ersten Moment der Atropinwirkung die fibrillären Zuckungen ganz erheblich zunahmen, um sofort anschließend abzufallen und zu verschwinden. Der Tonus stieg während der durch Atropin bewirkten Zunahme der fibrillären Zuckungen nicht auch noch, er sank vielmehr sofort mit beginnender Abnahme der fibrillären Zuckungen (vgl. Kurve 1, Versuch 4).



23 Minuten nach 0,065 mg Physostigmin.



3 Minuten nach 0,1 mg Atropin (26 Minuten nach Physostigmin).



4 Minuten nach Atropin.

Kurve 1, Versuch 4 (Taube).

Es ist noch zu bemerken, daß sich dieses Phänomen in den Versuchen, in denen es durch noch kleinere Gaben von Atropin (0,01, 0,05 und 0,075 mg) hervorgerufen werden sollte, nicht zeigte.

Trotzdem darf die geschilderte Erscheinung vielleicht in Parallele zu der »paradoxen« Bradykardie« gestellt werden, die oft vor Eintritt der Tachykardie und bei kleinen Dosen auch ohne diese nach Atropingaben beobachtet wird (vgl. dazu O. Platz 29).

Die durch Physostigmin verursachte Erregbarkeitssteigerung aber wird durch Atropin in keiner Weise negativ beeinflußt, wie dies auch schon Rothberger in seinen Kurare-Physostigminversuchen festgestellt hat. Vielleicht wäre diese Tatsache ein Argument gegen Franks (6) Ansicht, der die Erregbarkeitssteigerung als eine durch den erhöhten Tonus geschaffene angesehen wissen will; denn dieser wird ja durch Atropin zur Norm oder annähernd zur Norm zurückgebracht (vgl. Protokoll des fünften Versuches, der auch kymographisch registriert wurde).

Versuch 5.

Taube; intakter Nerv, indirekte Reizung. Narkose 0,2 g Urethan.
1. Reizschwelle vor, 2. nach Physostigmin, 3. nach Atropin.

Nach Minuten	Reizschwelle in cm	Bemerkungen
0	30½	—
5	31½	—
20	30	—
		0,05 mg Physostigmin
25	30	—
30	30	—
40	29½	—
45	32	—
		0,03 mg Physostigmin
60	35	—
80	38½	—
100	39	—
110	36	—
		0,03 mg Physostigmin
120	36	—
125	36	Auftreten von fibrillären Zuckungen und Tonussteigerung
		0,03 mg Physostigmin
130	38	fibrilläre Zuckungen und Tonus werden stärker
132		0,1 mg Atropin!
135	38½	fibrilläre Zuckungen geschwunden, Tonus gesunken!
140	39	—
145	41	—

Ebenso läßt Atropin die beschriebenen erhöhten Zuckungen unbeeinflußt. Sie treten nach wie vor am Muskel des physostigminierten Tieres auf.



Es schien mir von Interesse, einen physiologischen Zustand von erhöhtem Tonus mit Muskelzuckungen von mehr oder weniger fibrillärem Charakter, nämlich den Zustand des Frierens mit dem Physostigminzustand in bezug auf die Reaktion gegen Atropin zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde ein kurzhaariger Hund (5 kg) etwa 40 Minuten im Freien bei —4° angebunden, bis er dauernd deutliche Kältezuckungen am ganzen Körper zeigte. Darauf wurden ihm 0,04 g Atropin subkutan injiziert. — Der Erfolg war ein durchaus negativer. Die Kältezuckungen bestanden unvermindert fort, bis der Hund nach 1/2 Stunde ins Warme zurückgebracht wurde, wo er 1/2 Tag lang noch deutliche Atropinsymptome (Schwanken, weite Pupillen, Lichtscheu) aufwies.

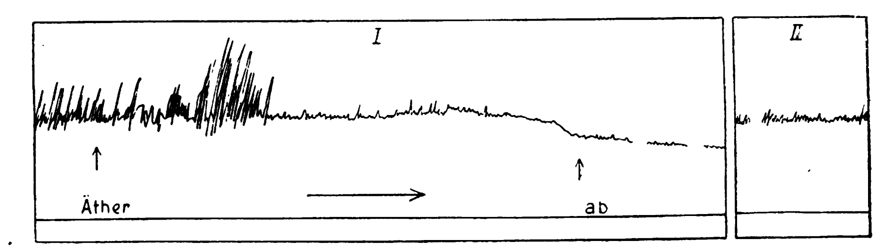
Außer dem Atropin, Skopolamin und Novokain schreibt Frank (4, 5) und ebenfalls Schäffer (23) dem Adrenalin einen tonolytischen Einfluß auf den durch Physostigmin hypernormal gesteigerten Tonus zu. — Ich konnte mich in den hierüber angestellten Versuchen nicht davon überzeugen. Weder am Kaninchen noch am Meerschweinchen, weder nach subkutaner noch nach intravenöser Applikation vermochte das Adrenalin weder auf Tonus noch auf fibrilläre Zuckungen irgend einen erkennbaren Einfluß auszuüben.

Die fibrillären Zuckungen sollen nach Rothberger (28) auch am kuraresierten Tier auftreten, während — wie eingangs erwähnt — Harnack und Witkowsky (9) sowie Magnus (17) behaupten, sie seien durch Kurare allmählich zu beseitigen. Die Resnltate meiner Versuche, die allerdings über diesen Punkt nicht in größerer Zahl angestellt wurden, bestätigen die Angaben der letztgenannten Forscher und drängen zu der Vermutung, daß der Widerspruch nur eine Frage der Dosierung des Kurare ist.

2. Einfluß der Narkotika.

Sehr bemerkenswert scheint nun der Einfluß der Narkotika auf die durch Physostigmin verursachten fibrillären Zuckungen und die Tonussteigerung zu sein. Nachdem ich in etwa sechs Taubenversuchen, in welchen die Tiere zuvor mit 0,3 g Urethan und mehr narkotisiert waren, vergeblich auf das Eintreten von Tonussteigerung und fibrillären Zuckungen wartete und die Tiere buchstäblich langsam zu Tode physostigminierte, ohne daß die Erscheinungen früher als kurz ante mortem (und dann noch schwach) auftraten, suchte ich diesem Verhalten systematisch auf die Spur zu kommen. — Es stellte sich zunächst dasselbe, was vorhin von der Erregbarkeitssteigerung gesagt wurde, auch hier heraus: Die fibrillären Zuckungen und die

Tonussteigerung traten desto früher und stärker auf, je schwächer narkotisiert wurde. Am Hunde, an Kaninchen und Meerschweinchen konnte dasselbe beobachtet werden. Und umgekehrt wurden die stärksten fibrillären Zuckungen und Rigidität durch Äthernarkose beseitigt. Allerdings sistierten sie erst in tiefer Narkose; und nur in einem einzigen Falle wurde beobachtet, daß auch noch bis 5 Minuten nach dem Tode durch Äthernarkose fibrilläre Zuckungen vereinzelt und schwach auftraten. Das geschah aber, nachdem das Meerschweinchen von 550 g 0,5 mg Physostigminsalz intravenös (!) bekommen hatte, so daß es auch hier offen bleibt, ob der Tod wirklich durch die Narkose oder aber durch zu hohe Physostigmindosis eintrat. — Sorgt man nun durch erneute Physostigmininjektion schon während der Narkose dafür, daß das Gift auch nach dem Erwachen des Tieres noch wirksam sein kann, so treten die fibrillären Zuckungen und die Rigidität nach Abklingen der Narkose auch prompt wieder auf. Man kann sie nun wieder durch Narkose beseitigen. — Die folgende Kurve 2 zeigt das Verhalten der fibrillären Zuckungen und des Tonus bei kurzer Ätherinhalation an der Taube.

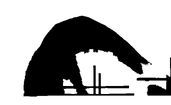


12 Sekunden Inhalation von Äther.

Wiederauftreten von Tonussteigerung u. fibrilläre Zuckungen 10 Sekund. nach Absetzung des Äthers.

Kurve 2, Versuch 32 (Taube). Wirkung von Ätherinhalation an einer physostigminierten Taube.

Es ist ferner beachtenswert, daß die fibrillären Zuckungen, wenn narkotisiert wird, zuletzt an der der Injektionsstelle benachbart liegenden Muskulatur schwinden und auch dort nach der Narkose zuerst wieder auftreten.



Versuch 27.

Meerschweinchen, 360 g Gewicht.
1. Physostigmin. 2. Äther.

Uhr	Bemerkungen
11 h 10′	0,25 mg Physostigmin in die linke Inguinalgegend.
11 h 12′	Auftreten von fibrillären Zuckungen in die linke Inguinalgegend.
11 h 16′	fibrilläre Zuckungen auch an den vorderen Extremitäten.
11 h 17′	fibrilläre Zuckungen überall stark und konstant.
11 h 20′	Beginn der Äthernarkose.
11 h 30′	Tiefe Narkose. Fibrilläre Zuckungen treten nur noch vereinzelt um die Injektionsstelle herum auf.
11 h 31′	Absetzen des Äthers.
11 h 40′	völliges Aufhören der fibrillären Zuckungen.
12 h 10′	Tier völlig erwacht.

Versuch 29.

Meerschweinchen, 600 g Gewicht.
1. Äther. 2. Physostigmin.

Uhr	Bemerkungen
12 h 50′	Beginn der Äthernarkose.
1 h 05′	völlige Reflexlosigkeit.
1 h 06′	0,35 mg Physostigmin subkutan in die linke Inguinalgegend.
1 h 08′	Äther abgesetzt.
1 h 09′	wieder Äther, da Kneifreflexe schon positiv werden.
1 h 20′	0,2 mg Physostigmin.
1 h 25′	Äther abgesetzt.
1 h 43′	Tier versucht sich langsam aufzurichten, erste Kotentleerung; bis
1 h 46′	zweimal Kotentleerung.
1 h 47′	Tier voll erwacht, Kotentleerung.
1 h 50′	Auftreten der ersten fibrillären Zuckungen in der Inguinalgegend beider Oberschenkel.
1 h 59′	fibrilläre Zuckungen stärker und kontinuierlich, aber noch wie vorher lokalisiert.
2 h 02′	fibrilläre Zuckungen auch an den Vorderbeinen.
2 h 15′	fibrilläre Zuckungen und Rigidität am ganzen Körper stark ausgesprochen. — Tier erholt sich bald.

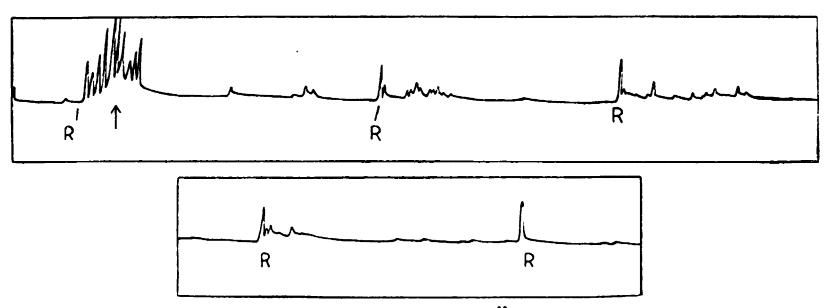
Wie man nun einerseits dem narkotisierten Tier überhaupt erheblich mehr Physostigmin bis zum Effekte geben muß als dem normalen Tier, so scheint auch andererseits die Narkose das Tier dahin zu beeinflussen, daß es wesentlich höhere Dosen des Giftes verträgt, die ohne Narkose sicher letal wirken würden.

Ein Hund von $11^1/_2$ kg reagierte ohne Narkose auf 2 mg Physostigmin annähernd 2 Stunden lang mit heftigsten fibrillären Zuckungen und starker Rigidität. Als er am nächsten Tage mit 9 g Chloralhydrat (innerhalb von $2^1/_2$ Stunden gegeben) narkotisiert wurde, reagierte er auf 7,3 mg Physostigmin nur mit kaum merklichen fibrillären Zuckungen um die Injektionsstelle herum, und diese Dosis, die im Verlaufe von $1^1/_4$ Stunde injiziert wurde, beeinträchtigte ihn so wenig, daß er in der kommenden Nacht aus dem Stalle entlief und einen weiten Weg zurücklegte. — So vertrug ferner eine mit 0,25 g Urethan narkotisierte Taube 0,25 mg Physostigmin, wo doch, wie erwähnt, 0,15 mg eine sonst sicher letale Dosis für die Taube bedeutet. Allerdings wurde diese Menge Physostigmin im Verlaufe von 1 Stunde und 20 Minuten in sechs Malen gegeben. — Einer anderen, mit 0,25 g Urethan narkotisierten Taube wurden im Verlaufe von 2 Stunden 0,45 mg Physostigmin einverleibt, die sie vertrug. Zwei andere Fälle, bei denen die narkotisierten Tauben erst nach Dosen von 0,49 bzw. 0,41 mg Physostigmin — in $2^1/_2$ Stunden bzw. 50 Minuten injiziert — starben, besagen ähnliches. — Auch Kaninchen, die (aus anderen Gründen) während eines Versuchs eine starke Überdosis Physostigmin bekommen hatten, und deren Zustand dadurch akut bedrohlich wurde, konnten leicht durch schnell eingeleitete Äthernarkose gerettet werden. Selbst wenn man die rasche Zerstörbarkeit und Ausscheidung des Physostigmins in Rechnung stellt [vgl. Heubner (11) S. 322], erscheinen die von narkotisierten Tieren ertragenen Dosen erstaunlich hoch. — Es starben allerdings auch einmal zwei narkotisierte Tauben, die nur 0,05 mg Physostigmin bekommen hatten; doch konnte das ebenso gut auf Kosten einer allzustarken Narkose geschoben werden.

Narkotisiert man nun eine Taube nur schwach, etwa mit 0,15 bis 0,2 g Urethan, so daß Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen nur später als sonst auftreten und beobachtet nun die Erregbarkeitssteigerung, so findet man, daß die letztere wohl schon deutlich vorhanden ist, bevor Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen auftreten (vgl. hierzu oben das Protokoll des 5. Taubenversuchs). — Es scheint diese Feststellung nicht unwichtig, weil sie ebenfalls ein Argument gegen Franks Auffassung einer tonogenen oder sarkoplasmatogenen Erregbarkeitssteigerung zu sein scheint. Dieses Stadium der Physostigminwirkung an schwach narkotisierten Tauben, nämlich vor Auftreten von spontanen fibrillären Zuckungen ist aber auch noch in einer anderen Hinsicht interessant. Appliziert man nämlich jetzt einen Induktionsreiz vom Nerven aus, so hat man



manchmal Gelegenheit zu sehen, daß sich an die auf den Reiz hin erfolgte Zuckung spontan mehrere ganz kurz hintereinander folgende Zuckungen anschließen, die ganz den Typ der fibrillären haben. Während sie auftreten, steigt auch der Tonus, um mit ihrem Aufhören auch wieder zu sinken. Reizt man nun nach einigen Sekunden wieder, so tritt dieselbe Erscheinung ein, nur schwächer, bis etwa auf die fünfte oder sechste Reizung hin sich keine spontanen fibrillären Zuckungen mehr anschließen (vgl. Kurve 3, Taubenversuch 6).



R = Reizung mit Induktions-Öffnungsschlag.

Kurve 3, Versuch 6 (Taube). Auftreten von fibrillären Zuckungen nach elektrischem Induktionsschlag (von der 1.—4. Reizung abnehmend); nach 0,17 mg Physostigmin bevor fibrilläre Zuckungen spontan auftreten. An einer mit 0,32 g Urethan narkotisierten Taube.

Wenn diese Erscheinung nun auch nicht immer beobachtet werden konnte, so scheint doch die Tatsache, daß sie in einer bestimmten Phase der Physostigminwirkung am narkotisierten Tiere auftreten kann, von Wichtigkeit; denn sie trägt erstens nicht unwesentlich zum Verständnis der Narkosewirkung auf die Physostigminsymptome am Muskel bei. Dann aber scheint dieses Phänomen auch in Analogie zu stehen zu der Kontraktur, die Riesser am isolierten, roten »nervenlosen« Kaninchenmuskel auf Physostigmin beobachtete, wenn er gereizt hatte. Hier trat auch eine Tonussteigerung nach Reizung auf, nur fehlten die fibrillären Zuckungen, die aber — an Tauben wenigstens — auch nur bei intaktem Nerven auftreten können; darauf wird später noch näher eingegangen werden.

Wenn nun Rothberger erwähnt, daß die fibrillären Zuckungen durch Chloralnarkose nicht zu beseitigen wären, so muß es sich auch hier, ähnlich wie beim Kurare, um zu schwache Dosen seinerseits handeln, denn auch Starkenstein (25) berichtet, daß am Kaninchen, das mit Par-

aldehyd oder Chloralhydrat narkotisiert ist, Physostigmin kein Muskelschwirren hervorrufe. Und daß dieses bei umgekehrter Reihenfolge der Giftapplikation auch zutrifft, zeigen die obenerwähnten Versuche.

Man könnte nun vielleicht der Meinung sein, daß es sich bei der erwähnten Narkosewirkung auch um eine periphere, den Physostigmineffekt im oder am Muskel paralysierende handeln könnte! — Um mir darüber Klarheit zu verschaffen, gab ich an der Taube das Narkotikum (Urethan) intramuskulär in den zu untersuchenden, 0,75 g wiegenden Muskel, und zwar in einer Anfangsdosis, die schon eine größere war, als die, die bei theoretischer Berechnung auf ihn gekommen wäre. Dann wurde Physostigmin gegeben und Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen traten trotzdem auf und entwickelten sich weiter ungehemmt, nachdem die gleiche Dosis Urethan noch dreimal intramuskulär gegeben wurde (vgl. Taubenversuch 48).

Versuch 48.

Taube.
1. Urethan intramuskulär. 2. Physostigmin subkutan.
3. Urethan intramuskulär.

Uhr	Bemerkungen
4^h 10′	1 mg (1/10 ccm) Urethan intramuskulär in den zu untersuchenden Muskel.
4^h 13′	0,11 mg Physostigmin subkutan in den Rücken.
4^h 18′	Beginn von fibrillären Zuckungen und Tonussteigerung, die
4^h 20′	stark ausgebildet sind.
4^h 20′	1 mg (1/10 ccm) Urethan intramuskulär.
4^h 22′	keine Änderung.
4^h 22′	1 mg (1/10 ccm) Urethan intramuskulär.
4^h 24′	fibrilläre Zuckungen und Tonussteigerung noch etwas stärker.
4^h 25′	1 mg (1/10 ccm) Urethan intramuskulär.
4^h 35′	Schluß; bis dahin keinerlei Änderung.

Zur Kontrolle wird Taube getötet. Bei Sektion sind alle vier Injektionen im Muskel als kleine Blutpunkte zu sehen.

Um den an der Taube erhobenen Befund unter Abänderung der Versuchsbedingungen auch am Säugetier nachzuprüfen, wählte ich folgendes Versuchsprinzip: Am Kaninchen sollte die eine Unterextremität isoliert mit körperwarmer Tyrodelösung durchströmt werden. Nach einiger Zeit sollte dann direkt oberhalb der Arterienkanüle Physostigminlösung in den Schlauch injiziert werden. Nach einwandfreiem Auftreten der Physostigminsymptome sollte dann eine ebenfalls körperwarme Tyrodelösung mit Zusatz eines Narkotikums (Urethan, Äther) hindurchströmen.



Die hierzu nötige Apparatur bestand aus zwei Mareyschen Flaschen, die in der dem Kaninchenblutdruck entsprechenden Höhe an einem Stativ befestigt waren. In der einen Flasche befand sich Tyrodelösung, die vor jedem Versuch frisch hergestellt und mit Sauerstoff gesättigt wurde, in der anderen war Tyrodelösung mit 0,5 $^0/_0$ igem Urethan- oder 0,5 $^0/_0$ igem Ätherzusatz. Von jeder der beiden Flaschen führte ein Schlauch nach unten in je eine 4 m lange Wärmeschlange. Beide Wärmeschlangen lagen in einem mit Wasser gefüllten Bassin, dessen Temperatur durch Gasbrenner und vermittelst eines Thermoregulators konstant auf 40° erhalten wurde. Durch zwei, an einer Seitenwand des Bassins angebrachte Öffnungen führte der Weg aus den beiden Wärmeschlangen getrennt nach außen in ein kleines Glasrohrsystem, welches Abb. 2 erläutern mag. Die beiden

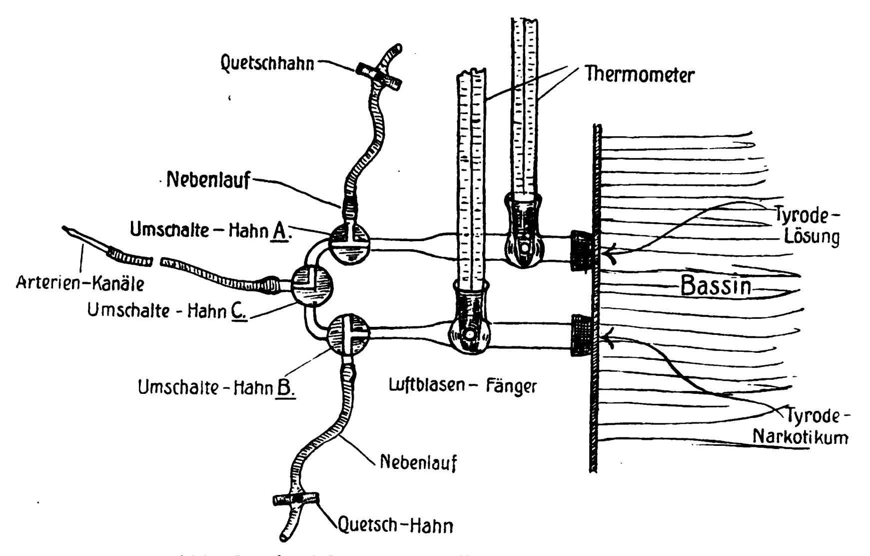


Abb. 2. Ansicht des Reguliersystems von oben.

Wege vereinigten sich unmittelbar vor der eingebundenen Arterienkanüle. Dabei kam es darauf an, sowohl die Temperatur wie die Einflußgeschwindigkeit der aus beiden Wegen mündenden Flüssigkeitsströme genau gleich zu halten und vor allem auch einen Temperaturwechsel der Durchströmungsflüssigkeit bei Umschaltung auf das Narkotikum zu vermeiden. Zu diesem Zweck war an beiden Zufuhrwegen außer einem Luftblasenfänger und einem Thermometer dicht vor ihrem Zusammentreffen ein Seitenweg angebracht, durch den dauernd Flüssigkeit ausströmte; der Abfluß auf diesen Seitenwegen konnte fein eingestellt werden und wurde stets in der Weise reguliert, daß die Thermometer eine konstante und natürlich auch gleiche Temperatur anzeigten; dies gelang bis zu dem Grade, daß die Schwankungen beider Thermometer während eines ganzen Versuchs zwischen 37,3 und 38,0° lagen. Natürlich strömte immer die Hauptmenge der Flüssigkeiten auf dem Seitenwege ab, gleichgültig, welcher Weg zur

Kanüle geöffnet war: die Gesamtströmung durch das Röhrensystem betrug etwa 60 ccm je Minute, während nach Tigerstedt das Minutenvolumen eines Kaninchenhinterbeins nur 5 ccm beträgt.

Das Ergebnis dieser so angestellten Versuche bestätigte, vielleicht noch einwandfreier, das an der Taube ermittelte Resultat auch für das Kaninchen: die isolierte periphere Narkose beseitigt die Physostigminsymptome nicht. Außerdem ging aber noch daraus hervor, daß die isolierte periphere Physostigminierung fibrilläre Zuckungen hervorruft. Es bestand ja allerdings der nervöse Konnex mit dem Zentrum.

Versuch 54.

Dem Kaninchen werden gleich unterhalb des Ligamentum Pouparti die Arteria und Vena femoralis freigelegt. Vene durchtrennt und in die Arterie die Kanüle eingebunden.

10 Minuten lang Durchströmung mit normaler Tyrodelösung von 38°. Dann in Intervallen von je 5 Minuten viermal je 0,4 mg Physostigmin (je 1 ccm) vom Schlauch aus oberhalb der Kanüle in die Arterie infundiert.

4 Minuten nach der ersten Injektion Beginn von fibrillären Zuckungen an der unteren Extremität, die sich nach und nach verstärken.

10 Minuten nach der letzten Injektion wird Tyrode-Urethanlösung infundiert (38°).

Während der nächsten 10 Minuten keinerlei Veränderungen an der Intensität der fibrillären Zuckungen.

Nach 15 Minuten werden fibrilläre Zuckungen schwächer, sind aber durch erneute Physostigmingabe alsbald wieder hervorzurufen trotz weiterdauernder Urethaninfusion.

Bei Sektion der durchströmten Extremität erweist sich die Muskulatur durchweg weiß, zeigt aber keine ödematöse Veränderung.

Gelegentlich eines anderen Versuchs konnten an einem Kaninchen keine fibrillären Zuckungen beobachtet werden, obgleich noch gar keine Narkoselösung infundiert war. Auf der Suche nach der Ursache fand ich, daß das Heizkissen, durch das der übrige Körper des aufgebundenen Tieres vor Abkühlung geschützt werden sollte, nicht funktionierte, und daß die rektal gemessene Temperatur des Tieres unter 34° gesunken war. Da sich außer dieser Abkühlung keine anderen erklärenden Fehler weder an der Apparatur noch am Tiere finden ließen, griff ich die mir durch den so mißlungenen Versuch gebotene neue Frage auf. Jedoch verschob ich die weitere Prüfung der Frage am unterkühlten Warmblüter auf eine spätere Gelegenheit, wo ich an Winterschläfern zu arbeiten hoffe, und untersuchte



3. die Wirkung des Physostigmins auf erwärmte Frösche.

Zu diesem Zwecke erwärmte ich langsam innerhalb von 3 Tagen eine größere Anzahl von Fröschen in einem überdeckten Bassin, welches sich selbst wieder im Wasserbade befand, auf 30—35°. Mit wenigen Ausnahmen überstanden die Frösche diese Prozedur ausgezeichnet. — Bei plötzlicher Erwärmung verfällt bekanntlich der Kaltblüter der sofortigen Wärmenarkose. —

Wurden nun die bis 30 oder 35° erwärmten und dabei völlig munteren und sehr agilen Frösche mit wirksamen Physostigmindosen gespritzt und sofort wieder in gleich warmes Wasser zurückgebracht, so verfielen sie nach wenigen Minuten ausnahmslos einem Zustand schlaffer Lähmung und völliger Reflexlosigkeit, dem häufig ein kurzes Erregungsstadium voranging und der dem der Wärmenarkose durchaus glich. Wurden die so gelähmten Tiere jetzt bei Zimmertemperatur ins Trockene gebracht oder auch in geeigneter Stellung in kühleres Wasser gesetzt, so traten nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden unter Wiedereinsetzung der Atmung zuerst nach mechanischer Reizung (Kneifen), dann aber auch spontan für etwa 1—1 $^1/_2$ Stunden typische fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper auf, wie ich und andere Autoren sie bei Kaltfröschen nach Physostigmin niemals beobachtet hatten. Die folgenden Versuchsprotokolle illustrieren diese Erscheinung noch deutlicher, wiederum unter verschiedener Versuchsanordnung und mit den nötigen Kontrollen.

Versuch 57.

2 Warmfrösche (Weibchen) innerhalb 3 Tagen auf 30° gebracht.

Nr. 1 erhält 6,0 mg Physostigmin und wird in 32 grädiges Wasser zurückgesetzt.

Nach 3 Minuten schlaffe Lähmung.

Nr. 2 erhält 4 mg Physostigmin, in 30 grädiges Wasser zurück.

Nach 4 Minuten völlig gelähmt.

Beide Tiere bei Zimmertemperatur ins Trockene gebracht.

Nach $^3/_4$ Stunden Einsetzen der Atmung.

Nach weiterer kurzer Abkühlung in 12 grädigem Wasser treten deutliche fibrilläre Zuckungen auf, die etwa 1 Stunde andauern.

Kontrolle: 2 Kaltfrösche erhalten je 6 mg Physostigmin.

Erst nach 1 $^1/_2$ Stunden treten die ersten erkennbaren Vergiftungssymptome auf (Trägheit und Steifigkeit).

Darauf in Wasser von 22° gesetzt, werden sie völlig gelähmt.

Weder nach völliger Erholung noch vorher traten fibrilläre Zuckungen auf.

Der folgende Versuch zeigt unter anderem, daß beim physostigminierten und gelähmten Warmfrosch die nach Erholung auftretenden

fibrillären Zuckungen durch erneute, aber nur örtliche Applikation von Wärme erheblich gesteigert werden können.

Versuch 60.

5 Frösche in $2^1/_2$ Tagen auf 31° erwärmt.
Verhalten: durchaus agil.

Nr. 1 ♀ 5h 10′ 1/2 ccm Ringer	Nr. 2 ♂ 5h 11′ 1 mg Physostigmin	Nr. 3 ♂ 5h 12′ 2 1/2 mg Physostigmin	Nr. 4 ♀ 5h 12′ 5 mg Physostigmin	Nr. 5 ♂ 5h 15′ 8 mg Physostigmin
Zeigt nichts Besonderes bis zum Schluß des Versuchs	5h 30′ tritt Erregung ein; jedoch bis zum Schluß des Versuchs nur andeutungsweise Lähmung und keine fibrillären Zuckungen	5h 18′ starke Erregung, darauf Verlust der Fähigkeit, sich selbst im Wasser umzudrehen 5h 25′ Erlöschen der Reflexe. Lähmung mit Kontrakturstellung der vorderen Extremitäten 5h 26′ auf Zimmertemperatur ins Trockene gebracht 5h 30′ Beugekontraktur löst sich 5h 42′ erholt; keine fibrillären Zuckungen	5h 18′ gelähmt, Verlust der Reflexe 5h 19′ ins Trockene gebracht (Zimmertemperatur) 5h 21′ Erwachen der Reflexe 5h 45′ andeutungsweise fibrilläre Zuckungen 6h 05′ deutliche, spontane fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper 6h 10′ 1 Minute lang Eintauchen nur der unteren Extremitäten in 30grädiges Wasser, worauf dort die fibrillären Zuckungen viel stärker werden	5h 30′ gelähmt, und starke Beugekontraktur der vorderen Extremitäten. Darauf ins Trockene gebracht (Zimmertemperatur) 5h 40′ Wiederkehr der Atmung und zugleich Auftreten von starken fibrillären Zuckungen am ganzen Körper 5h 45′ nach Eintauchen nur der Unter-Extremitäten in 30grädiges Wasser werden die fibrillären Zuckungen ganz erheblich stärker

Ein weiterer Versuch zeigt, daß örtliche Wärmeapplikation beim physostigminierten Kaltfrosch nicht imstande ist, typische fibrilläre Zuckungen hervorzurufen.

Versuch 58.

2 Kaltfrösche (Männchen).

Nr. 1 erhält 5 mg Physostigmin.
Nr. 2 normaler Kontrollfrosch.
Nach 1 Stunde werden beide am Unterkiefer aufgehängt, so daß nur die unteren Extremitäten im Wasser hängen, welches innerhalb $^1/_2$ Stunde auf 37° erwärmt wird.



Beide Frösche werden allmählich gelähmt, Nr. 1 schneller und stärker. Es treten bei keinem fibrilläre Zuckungen auf.

Nach Erholung (nach etwa 15 Minuten) zeigt Nr. 1 für einen kurzen Moment andeutungsweise fibrilläre Zuckungen.

Daß selbst enorme Dosen von Physostigmin nicht imstande sind, bei Kaltfröschen fibrilläre Zuckungen hervorzurufen, zeigt folgender Versuch.

Versuch 62.

11^h 10′ 2 Kaltfrösche (Männchen und Weibchen) erhalten je 20 mg Physostigmin.

11^h 20′ werden beide träge, Männchen zeigt Umklammerungsstellung [1]).

11^h 30′ Bewegungen sehr träge, drehen sich nicht mehr selbst um; langsame athetotische Bewegungen.

11^h 40′ Einzelne, seltene, spontane langsame Zuckungen und solche von athetotischem Charakter.

Die Versuchsergebnisse an Warmfröschen zusammenfassend, könnte man sagen: Der langsam an die Wärme adaptierte Frosch ähnelt in seinem Verhalten auf Physostigmin insofern dem echten Warmblüter, als sich bei ihm auch fibrilläre Zuckungen zeigen, die am Kaltfrosch selbst durch enorme Giftdosen nicht hervorzurufen sind. Nun läßt aber das Physostigmin zuvor den bislang ganz munteren Warmfrosch in einen Zustand verfallen, den wir ohne Zwang wohl als Kombination von Wärmenarkose und zentraler Physostigminwirkung ansprechen können. Und zwar tut dies das Physostigmin in einer Zeit, in der beim Kaltfrosch noch lange keine Physostigminwirkung erkennbar ist. Diese Wärmenarkose zeigt sich nun ihrerseits in ihrer Wirkung auf den physostigminierten Warmfrosch nicht anders, als jede beliebige andere Narkose auf den Warmblüter wirken würde, der physostigminiert wurde: sie hemmt nämlich die Auswirkung der Effekte des Giftes. Erst nach relativer Erholung aus dieser Narkose kann jetzt beim Warmfrosch sich wie beim Warmblüter die Wirkung des Physostigmins auf die Muskelfunktion zeigen.

Bei Betrachtung dieses Verhaltens könnte man auf den Gedanken kommen, daß es sich — analog anderen Vergiftungen, z. B. durch Colchicin — um Stoffwechselprozesse handelt, die nur beim Warmtier hinreichend schnell ablaufen und die erst das Zuckungen erregende Molekül erzeugen. Die hohe Zersetzlichkeit des Physostigmins könnte diesen Gedanken noch plausibler machen (vgl. dazu Heubner 12). Dennoch bietet dieser Gedanke Schwierigkeiten, weil die Tonussteigerung auch am Kaltfrosch auftritt und alles dafür spricht, daß Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen irgendwie kausal verknüpft sind, also auf die gleiche Ursache zurückgehen.

---

1) Diese Versuche wurden im März angestellt (vgl. auch Kahn 14).

4. Die Wirkung des Physostigmins bei verändertem oder aufgehobenem Nerveneinfluß.

Nach den bisher erwähnten Resultaten konnte man nun der Ansicht sein, daß, ganz allgemein gesagt, die Physostigminwirkung schließlich abhängig sei von der Integrität des Zentrums, bzw. dessen Einfluß auf den Muskel; denn eine periphere hemmende Wirkung der Narkose auf die Physostigminsymptome war ja nach den oben erwähnten Versuchen sicher auszuschließen. — Es wurde auch schon von der Erregbarkeitssteigerung gezeigt, daß sie sich nur an der nicht oder nur schwach narkotisierten Taube zeigte und beim Frosch nur bei nicht durchschnittenem Nerven auftrat. — Es wäre also nun zu zeigen, wie sich die einzelnen Versuchstiere bezüglich Tonus und fibrillärer Zuckungen verhalten, wenn Zentrum oder Nerv grob mechanisch zerstört wurden.

Wenn sich abkühlende, physostigminierte Warmfrösche, bei denen also fibrilläre Zuckungen auftraten, enthirnt wurden, so sistierten die fibrillären Zuckungen mit einem Schlage. Dasselbe war natürlich der Fall, wenn ihnen außerdem noch das Rückenmark ausgebohrt wurde; ebenso, wenn der Nerv allein durchschnitten wurde. — Am isolierten Nerv-Muskelpräparat, von denen eines in kalter, ein zweites in 35grädiger Ringerlösung, ein drittes in kalter und ein viertes in 35grädiger Physostigmin-Ringerlösung aufgehängt wurde, ließen sich ebenfalls nirgendwo fibrilläre Zuckungen sehen, wohl aber stieg an den beiden, in kalter und in warmer Physostigminlösung hängenden Muskeln der Tonus beträchtlich. —

Eingehendere Versuche über diese Frage wurden an Tauben angestellt. — Als einer Taube auf der Höhe der Physostigminwirkung der N. radialis durchschnitten wurde, sistierte nach einer hohen Zuckung sofort das Muskelzittern, und gleichzeitig sank auch der Tonus, um nach 9 Minuten annähernd auf das Ausgangsniveau vor der Physostigminwirkung zurückzukommen. Dieser Befund wurde systematisch weiter verfolgt. — Um zunächst eine etwa durch die Nervendurchschneidung gesetzte Shockwirkung, über deren Tragweite ich im unklaren war, möglichst auszuschalten, quetschte ich durch eine geeignete Klemmvorrichtung den Nerven auf der Höhe der Giftwirkung im Verlauf von 5 Minuten langsam ab. Das Ergebnis war, daß die Tonussteigerung und die fibrillären Zuckungen während des Abquetschens stärker wurden, sofort nach völliger Abquetschung aber zurückgingen und verschwanden. (Am anderen Flügel dauerten die Symptome natürlich fort.)

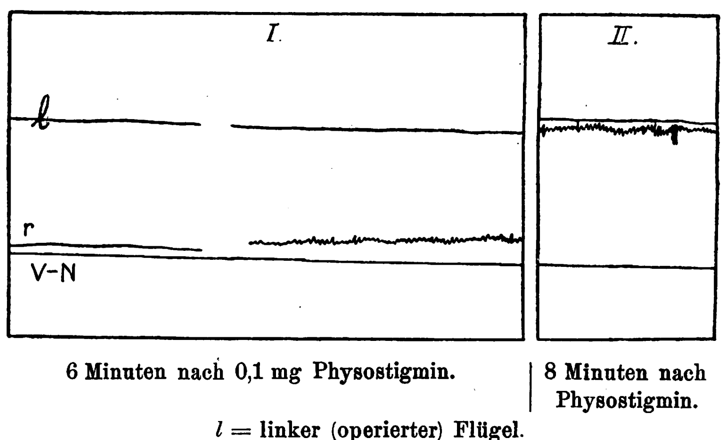


Des Interesses halber wurde nun an einer anderen Taube festgestellt, wie überhaupt die Abquetschung des Nerven ohne Physostigmin wirkt; und es zeigte sich, daß diese langsame, 5 Minuten dauernde Abquetschung auch imstande war, den Tonus zu steigern und fibrilläre Zuckungen hervorzurufen. Beide sistierten natürlich wieder prompt nach völliger Abquetschung. So erklärte sich wenigstens die verstärkende Wirkung der langsamen Abquetschung des Nerven auf die Physostigminsymptome am Muskel.

In der nun folgenden Versuchsreihe sollte die Physostigminwirkung am entnervten Muskel zu verschiedenen Zeiten der Nervendegeneration beobachtet werden. Dazu wurde an 4 Tauben je der linke N. radialis durchschnitten und ein $^3/_4$ cm langes Stück davon reseziert. Dann wurde die erste Taube nach 2 Stunden, die zweite nach 3 Tagen, die dritte nach 9 und die letzte nach 40 Tagen untersucht. —

An der ersten Taube, die 2 Stunden nach Nervendurchschneidung untersucht wurde, blieb nach Physostigmingabe bis zum Schluß des Versuchs die Kurve, die der operierte Muskel schrieb, völlig ruhig und zeigte auch keine Tonussteigerung. Am nichtoperierten Kontrollflügel traten natürlich fibrilläre Zuckungen und Tonussteigerung auf.

Bei der am 3. Tage untersuchten Taube begannen auf 0,11 mg Physostigmin fibrilläre Zuckungen und Tonussteigerung auf der gesunden Seite 6 Minuten nach der Injektion. Dio operierte Seite blieb bislang ruhig. Nach weiteren 2 Minuten stieg nun auch am linken, operierten Muskel der Tonus ein wenig; jedoch traten dabei keinerlei fibrilläre Zuckungen auf. — Die Kurve 4 gibt genaueren quantitativen Aufschluß über diese Verhältnisse.



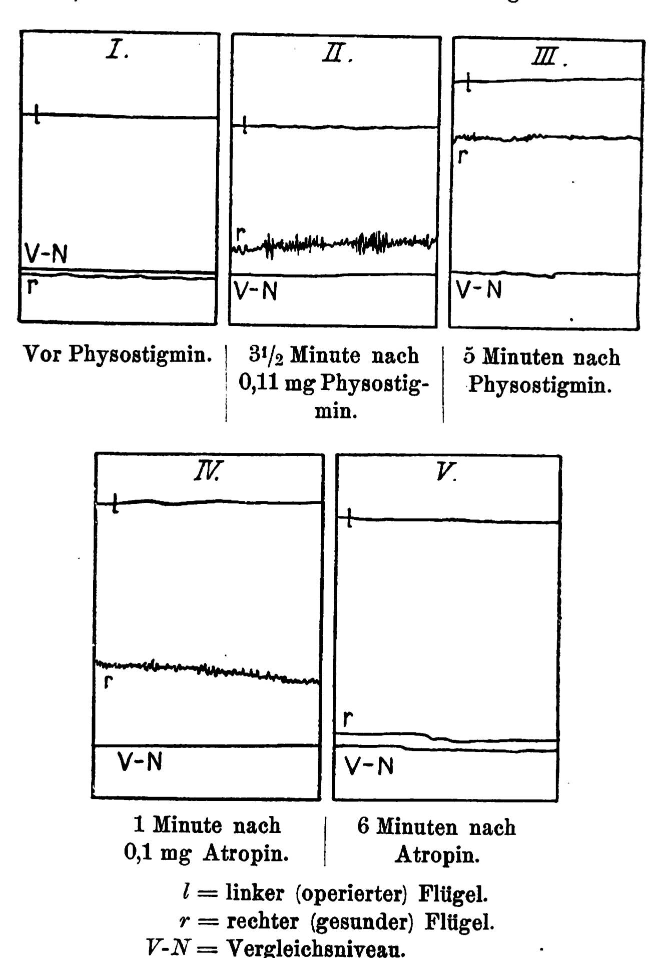
6 Minuten nach 0,1 mg Physostigmin. | 8 Minuten nach Physostigmin.

l = linker (operierter) Flügel.
r = rechter (gesunder) Flügel.
V-N = Vergleichsniveau.

Kurve 4, Versuch 19 (Taube). Links N. radialis vor 3 Tagen reseziert.

Als nun einige Minuten später die Taube getötet wurde, fiel zunächst unter Aufhören der fibrillären Zuckungen der Tonus auf der normalen Seite, dann aber auch auf der operierten Seite bis zur Norm.

Die am 9. Tage nach Nervendurchschneidung untersuchte Taube verhielt sich zu Anfang des Versuchs ganz ähnlich. Auch hier einige Minuten nach 0,11 mg Physostigmin Auftreten der fibrillären Zuckungen und Tonussteigerung auf der gesunden Seite, und erst $1^1/_2$ Minuten später Auftreten von Tonussteigerung, doch wieder ohne fibrilläre Zuckungen, am operierten Muskel. Aber jetzt war die Tonussteigerung des operierten Muskels schon eine wesentlich stärkere als am 3. Tage (vgl. vorige Kurve). Als nach weiteren 9 Minuten 0,1 mg Atropin gegeben wurde, gingen auf der gesunden Seite — wie zu erwarten war — die beiden Symptome prompt zurück, während der Tonus links unbeirrt sogar noch etwas weiter



Vor Physostigmin. | $3^1/_2$ Minute nach 0,11 mg Physostigmin. | 5 Minuten nach Physostigmin.

1 Minute nach 0,1 mg Atropin. | 6 Minuten nach Atropin.

l = linker (operierter) Flügel.
r = rechter (gesunder) Flügel.
V-N = Vergleichsniveau.

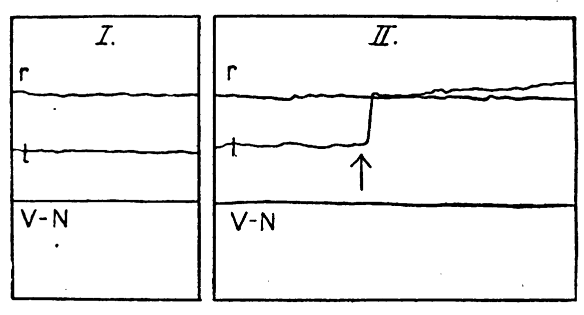
Kurve 5, Versuch 18 (Taube). Links N. radialis vor 9 Tagen reseziert.



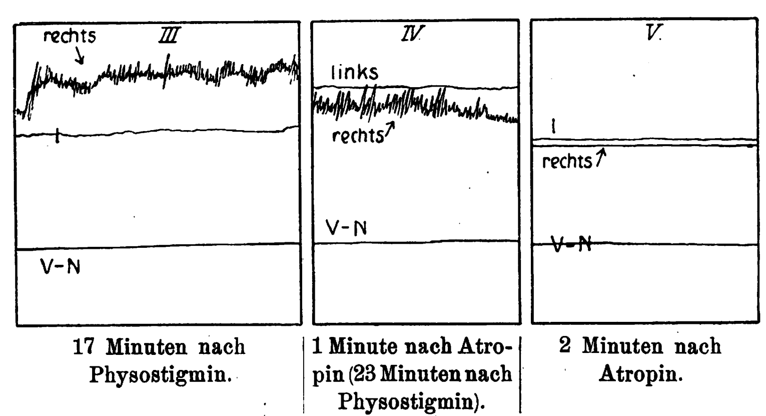
stieg. Als am Schluß des Versuchs, 16 Minuten nach Atropin, das Tonusniveau rechts (normal) fast auf den Ausgangspunkt zurückgekehrt war, war der Tonus links (operiert) nur um ein geringes gefallen (vgl. Kurve 5).

Diese Resistenz des Tonus am entnervten Muskel gegenüber Atropin entspricht durchaus dem Verhalten, wie es Frank (4, 5) in seinen Arbeiten auch schon für den Froschmuskel beschreibt. —

Auch am 40. Tage nach Nervendurchschneidung treten am entnervten Muskel keine fibrillären Zuckungen auf. Doch hat jetzt eine beachtenswerte Umkehrung insofern stattgefunden, als nun nach Physostigmin (0,1 mg) die Tonussteigerung am entnervten Muskel schon 7 Minuten früher auftritt als am normalen Muskel. Das Verhalten auf Atropin bleibt das gleiche wie im vorigen Versuche. Erst beträchtliche Zeit, nachdem der Tonus des normalen Muskels schon gesunken ist, senkt er sich auch etwas auf der operierten Seite, hat aber am Schlusse des Versuchs nur um etwa $^2/_5$ seines maximalen Wertes eingebüßt (vgl. Kurve 6).



Vor Physostigmin. | 11 Minuten nach 0,1 mg Physostigmin. Bei ↑ Pause von 2 Sekunden, in der der Tonus plötzlich stieg.



17 Minuten nach Physostigmin. | 1 Minute nach Atropin (23 Minuten nach Physostigmin). | 2 Minuten nach Atropin.

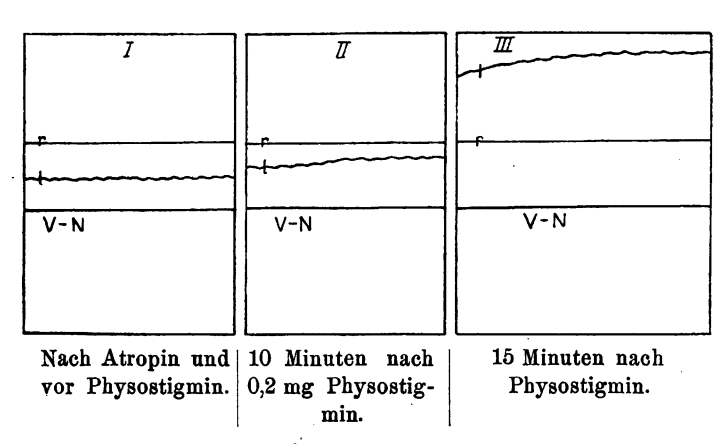
l = linker (operierter) Flügel.
r = rechter (gesunder) Flügel.
V-N = Vergleichsniveau.

Kurve 6, Versuch 26 (Taube). Links N. radialis vor 40 Tagen reseziert.

Diese Versuche zusammenfassend, kann man also sagen: Nach Nervendurchschneidung sistieren an der Taube die fibrillären Physostigminzuckungen sofort und treten nie wieder auf. Wohl aber tritt nach Verlauf einiger Zeit wieder eine Tonussteigerung auf, und der entnervte Muskel wird nach und nach in bezug auf den Tonus sogar empfindlicher gegen Physostigmin. Jedoch diese Tonussteigerung ist nur wenig durch das sonst prompt wirkende Tonolyticum Atropin zu beeinflussen. Ganz wie es Frank am Frosch auch festgestellt hat, und wie es F. B. Hofmann (13) ganz allgemein für die Sensibilisierung entnervter Organe auch an Avertebraten gefunden und beschrieben hat.

Frank (6) sucht nun diese Erscheinung so zu deuten, daß das erregende Alkaloid und der Chemismus der Nervenerregung um dieselbe Gruppe des Erfolgsorgans konkurrieren, und daß nach völliger Ausschaltung des Nervenimpulses die Angriffsfläche des Pharmakons eine breitere oder seine Bindung eine festere sei! —

Da Frank dem Tonolytikum den gleichen Angriffspunkt zuschreibt wie dem tonussteigernden Pharmakon, so müßte man gerechtermaßen folgern, daß diese Theorie auch für das Tonolytikum zutreffend sei. Mit anderen Worten: Das Physostigmin müßte am entnervten Muskel unwirksam sein, wenn man zuvor Atropin gegeben hätte. Das trifft nun aber nicht zu. Nach wie vor steigert Physostigmin den Tonus am entnervten Muskel, als ob gar kein Atropin gegeben wäre. — Die Kurve 7 zeigt dieses eindeutig. Der Taube wurde 22 Tage zuvor der linke N. radialis in üblicher Weise durchschnitten. Zu Anfang des Versuchs wurde ihr



Nach Atropin und vor Physostigmin.	10 Minuten nach 0,2 mg Physostigmin.	15 Minuten nach Physostigmin.

r = rechter Flügel.
l = linker (operierter) Flügel.
V-N = Vergleichsniveau.

Kurve 7, Versuch 47 (Taube). Vor 22 Tagen linker N. radialis reseziert. Am linken Flügel Atemschwankungen. Vor dem Versuch 0,1 mg Atropin.



0,1 mg Atropin injiziert, einige Minuten später 0,12 mg Physostigmin. Nach 9 Minuten stieg der Tonus, aber nur am entnervten Muskel (natürlich ohne fibrilläre Zuckungen. — Gerade diese Kurve links zeigt die schwer vermeidbaren Atemschwankungen). Und diese Steigerung nahm sogar eine ansehnliche Höhe an, während der normale (rechte) Muskel sich im ganzen Verlauf des Versuchs nicht regte wegen der zuvorigen Atropinisierung. — Dieses Resultat, auch verglichen mit dem der vorigen Versuche, wirft ein eigentümliches Licht auf die doch beträchtlich differente Wirkungsweise von Atropin und Physostigmin, die nicht mit »Lähmung« und »Erregung« desselben Substrates erschöpfend erklärt sein kann. — Allermindestens bestätigt es die Meinung von Rothberger, Harnack und Witkowsky und vielleicht auch von Magnus, die mit aller Entschiedenheit ausdrücken, daß der Angriffspunkt von Physostigmin und der von Atropin jedenfalls nicht der gleiche sei. —

Da sich nun nach den Versuchen, die am Muskel mit verändertem Nerven angestellt wurden, die Überzeugung aufdrängte, daß wenigstens bei der Taube der normale Nervenimpuls zum Zustandekommen einer vollen Physostigminwirkung am Muskel garantiert sein muß, sollte nun auch festgestellt werden, ob am zuvor unterbundenen Nerven der normale Nervenimpuls etwa durch den faradischen Strom zu ersetzen sei. —

Es wurde deshalb einer Taube 9 Stunden vor dem Versuche der N. radialis (links) fest ligiert. Dann bekam sie 0,11 mg Physostigmin, wonach natürlich Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen auf der operierten Seite ausblieben. Nun wurde peripher der Ligatur mit zunächst unterschwelligem faradischem Strome gereizt und nach und nach dessen Stärke immer mehr gesteigert. Aber die beiden Symptome, die auf der normalen Kontrollseite natürlich auftraten, waren auch hiermit nicht hervorzubringen. Der faradische Strom scheint also in diesem Punkte den normalen Nervenimpuls nicht ersetzen zu können. —

Endlich wurden noch Versuche über die Wirkung der Nervendurchschneidung an Säugetieren angestellt. Deren Ergebnisse lassen sich bis jetzt in keiner Weise in Einklang bringen mit denen, die am Frosch und an der Taube gewonnen wurden.

Schon Magnus (17) zeigte, wie eingangs kurz erwähnt, daß die fibrillären Zuckungen am physostigminierten Kaninchen auch nach Durchschneidung des N. ischiadicus am Gastrocnemius auftraten; ja daß sie bis zum 18. Tage nach Nervendurchschneidung wieder durch Physostigmin hervorzurufen waren, später allerdings nicht mehr. — Ich konnte dieses Resultat am Kaninchen nur vollauf bestätigen. Interessant war außerdem noch, daß die fibrillären Zuckungen am entnervten Gastrocnemius auf Äthernarkose erst als letzte schwanden (12′ ante mortem).

Versuch 31.

Kaninchen, 2400 g Gewicht.

Dem Tier wurde 24 Stunden zuvor der linke N. ischiad. durchschnitten, und zwar in der Höhe des oberen Drittels des Oberschenkels. Wunde genäht.

12^h 00′ 0,6 mg Physostigmin intravenös.

12^h 02′ Fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper, auch am entnervten Gastrocnemius.

1^h 00′ Fibrilläre Zuckungen sehr schwach geworden.

1^h 03′ 0,5 mg Physostigmin subkutan.

1^h 06′ Erneutes Auftreten von fibrillären Zuckungen.

1^h 07′ Äthernarkose.

1^h 30′ Tiefe Narkose; fibrilläre Zuckungen überall geschwunden, nur am entnervten Gastrocnemius noch schwach sichtbar.

1^h 34′ Schwinden sie auch.

1^h 48′ Tier totnarkotisiert.

Um diese Versuche am Säugetier mit denen am Vogel mit Recht vergleichen zu können, mußte allerdings zuvor hier wie dort die gleiche Versuchsanordnung gebraucht werden. Denn an der Taube wurde die obere Extremität, hier die untere untersucht. — Dies wurde im folgenden Versuche nachgeholt, der jedoch dasselbe Resultat bietet: die fibrillären Zuckungen bestehen auch nach Nervendurchschneidung an der oberen Extremität am Kaninchen.

Versuch 51.

Kaninchen, 2600 g Gewicht.

12^h 30′ Dem Tier wird der linke N. radialis direkt unterhalb des Plexus brachialis (in Äthernarkose) durchschnitten.

1^h 05′ Tier wieder völlig erwacht; es frißt.

4^h 00′ Tier wird aufgebunden und ihm die Sehne des musc. extensor digit. sublim. durch kleinen Einschnitt am Handgelenk freigelegt, durchtrennt und mit dem Schreibhebel verbunden.

4^h 15′ 0,6 mg Physostigmin subkutan.

4^h 19′ Kymographisch: Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen des untersuchten (entnervten) Muskels.

Daß diese Eigentümlichkeit nicht eine des Kaninchens allein ist, sondern daß sie wahrscheinlich den Säugetieren allgemein zukommt, zeigt ein Versuch an einer Katze.

Versuch 53.

Katze ($^1/_2$jährig).

5^h 00′ p. m. Der linke N. ischiadicus (in Äthernarkose) durchschnitten.

(Am andern Morgen.)

11^h 00′ 4 mal 0,5 mg Physostigmin subkutan.

11^h 04′ Auch am entnervten Gastrocnemius treten starke fibrilläre Zuckungen auf.

11^h 10′ Bedrohlicher Zustand; darum Äthernarkose.

11^h 25′ Tiefe Narkose, Absetzen des Äthers; fibrilläre Zuckungen überall geschwunden. Nach dem Erwachen keine fibrillären Zuckungen mehr.

Es kann demzufolge nichts mehr gesagt werden, als was schon durch die Versuche konstatiert wurde, daß eben zwischen Vogel und Säugetier ein Unterschied in der Physostigminwirkung besteht, der zwar ohne weiteres nicht zutage tritt, sondern sich erst bei Betrachtung am durchschnittenen Nerven manifestiert; und es scheint meines Erachtens vorderhand auch sehr schwierig, hierfür wie auch für die Narkosewirkung eine Theorie zu finden, die alle Punkte ohne Zwang erklärend zusammenfaßt.

5. Zwei weitere Versuchsergebnisse

verdienen noch Erwähnung, von denen das erstere nach den bisherigen Erfahrungen mir wenigstens nicht mehr so selbstverständlich war, wie es nach den geltenden Anschauungen etwa den Anschein haben könnte. — Rothberger beschreibt in der hier schon zitierten Arbeit, daß das Physostigmin seine, dem Kurare antagonistische Wirkung nicht entfalten kann an einer Extremität, deren Blutzufuhr vor der Physostigmininjektion unterbunden wurde. — Es sollte nun untersucht werden, ob diese Wirkungsbehinderung auch in bezug auf Tonus und fibrilläre Zuckungen am nicht kuraresierten Tiere auftritt. An Meerschweinchen wurde die »Ligatur en masse« unter Schonung des N. ischiadicus vorbereitet, und die Schlinge sofort nach einer starken intravenösen Physostigmininjektion zugezogen. Es traten dann am Unterschenkel des ligierten Beins weder Tonussteigerung noch fibrilläre Zuckungen auf. Der eine dieser Versuche wurde kymographisch registriert. —

Die beiden letzten Versuche knüpfen an die Auffassung von H. H. Meyer (19) über die Beziehung des thermogenetischen und thermolytischen Zentrums zu dem sympathischen und parasympathischen Nervenzentrum an. Es schien mir denkbar, daß ein Antipyretikum, dessen elektive Wirkung auf das oder die Wärmezentren

als bewiesen gelten darf, auch eine elektive Wirkung auf zentrale Elemente ausüben könne, von denen — entsprechend Franks Theorie — Einflüsse auf den Physostigminmuskel ausgehen. — Die Resultate waren aber am Kaninchen negativ, an der Taube zweifelhaft.

An einem Kaninchen von 1500 g Gewicht, das im Verlaufe von 40 Minuten 0,45 mg Physostigmin subkutan und 0,2 mg intravenös bekommen hatte, blieben 0,3 g Antipyrin ohne jeden erkennbaren Erfolg auf die fibrillären Zuckungen. —

Das genaue Versuchsprotokoll eines anderen, auch kymographisch verzeichneten Versuchs an einer Taube lasse ich folgen:

Versuch 46.

Taube ohne Narkose.

12^h 40′ 0,8 mg Physostigmin subkutan.
12^h 50′ Auftreten feiner fibrillärer Zuckungen und Tonussteigerung.
Bis 12^h 52′ nehmen beide Symptome nur etwas zu.
1^h 00′ Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen noch nicht voll entwickelt, deshalb noch 0,5 mg Physostigmin.
1^h 08′ Beide Symptome stark und konstant.
1^h 09′ 0,2 g Antipyrin subkutan.
1^h 10′ Tonus und fibrilläre Zuckungen schwach geworden.
1^h 15′ Noch schwächer geworden.
1^h 15′ 30″ Erneute Zunahme von Tonussteigerung und fibrillären Zuckungen, die aber im weiteren Verlaufe bis
1^h 27′ die vor 1^h 10′ gehabte Stärke nicht wieder erreichen.

Wenn also wirklich Beziehungen bestehen sollten zwischen dem wärmeregulierenden Apparat, dem vegetativen Nervensystem und der Physostigminwirkung — und das erscheint zum mindesten nicht unmöglich —, so sind die Verhältnisse jedenfalls reichlich kompliziert.

V. Zusammenfassung der hauptsächlichsten Ergebnisse.

1. Die fibrillären Muskelzuckungen treten stets nur in Gemeinschaft mit einer Steigerung des Muskeltonus auf.

2. Steigerung des Tonus ist das Primäre, denn sie kann vorhanden sein ohne fibrilläre Zuckungen.

3. Tonussteigerung ohne Muskelzittern als Folge der Physostigminvergiftung wird beobachtet beim normalen Frosch und bei der Taube einige Zeit nach Nervendurchschneidung.

4. Auch am Frosch treten fibrilläre Zuckungen durch Physostigmin auf, wenn er künstlich an wärmere Temperaturen gewöhnt ist.

5. Atropin hebt Tonussteigerung und daher auch fibrilläre Zuckungen immer auf, mit Ausnahme der Tonussteigerung am ent-



nervten Muskel, die aber auch sonst von der entsprechenden Erscheinung am normalen Muskel abweicht.

6. Zuweilen bewirkt Atropin im Anfang eine starke Zunahme der fibrillären Zuckungen (ohne vermehrte Tonussteigerung) am Physostigminmuskel.

7. Kurare in größeren Dosen hebt Tonussteigerung und Muskelzittern auf, doch langsamer als Atropin.

8. Nervendurchschneidung hebt am Frosch und an der Taube, im Gegensatz zu Säugetieren, die Muskelwirkung des Physostigmins sofort auf.

9. Narkotisierte Tiere können weit höhere Physostigmindosen vertragen als nicht narkotisierte.

10. Tiefe Narkose hebt an allen Tierarten die Muskelwirkung des Physostigmins reversibel auf; isolierte »periphere Narkose« dagegen nicht.

11. Tiefe Narkose führt jedoch auch zum Schwinden der Physostigminwirkung an Säugetiermuskeln, deren Nerv durchschnitten ist.

12. Bei leichterer Narkose können sich Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen noch vor ihrem spontanen Auftreten an eine durch elektrische Reizung bedingte Zuckung für kürzere Zeit anschließen.

13. Adrenalin ist ohne erkennbaren Einfluß auf die Muskelwirkung des Physostigmins.

14. In Muskeln, die durch den Nerven mit dem Zentrum zusammenhängen, doch durch Massenligatur aus dem Kreislauf ausgeschaltet sind, treten keine Physostigminsymptome auf, wenn das Gift im übrigen Körper kreist und wirkt.

15. Die bekannte Erregbarkeitssteigerung für elektrische Reize zeigt sich bei direkter Reizung konstant unter den verschiedensten experimentellen Bedingungen; bei indirekter Reizung dagegen nur, solange der Nerv intakt ist und keine tiefe Narkose besteht.

16. Bei leichter Narkose tritt nach Physostigminapplikation eine deutlich meßbare Erregbarkeitssteigerung zeitlich wesentlich früher auf als die anderen Muskelsymptome.

17. Die Zuckungshöhe des indirekt gereizten Physostigminmuskels ist bei Überschreitung der Reizschwelle sofort (ganz oder fast) maximal.

18. Enthirnte physostigminierte Frösche weisen anfangs sehr vermehrte, später verminderte Erregbarkeitssteigerung auf.

19. Der künstlich erwärmte Frosch verfällt nach Physostigmingabe alsbald in einen narkotischen Zustand, der während seiner Dauer das Auftreten der Muskelsymptome wie eine andere Narkose verhindert.

20. Langsames Abquetschen des N. radialis der Taube bewirkt in den von ihm versorgten Muskeln Tonussteigerung und fibrilläre Zuckungen während der Dauer der Abquetschung.

21. Durch Frieren hervorgerufene Muskelzuckungen und Rigidität am Hunde werden durch Atropin nicht beeinflußt.

Schluß.

Die Summe der geschilderten Beobachtungen ergibt einstweilen eine fast hoffnungslose Komplikation der Erscheinungen, denen man als Folge der Physostigminvergiftung begegnet. — Mit den bisher über die Physostigminwirkung aufgestellten Theorien lassen sie sich nicht erklären. — Ohne auf die sich ergebenden Schwierigkeiten im einzelnen nochmals einzugehen, liegt wohl noch die größte in der begrifflichen Vereinigung der beiden Tatsachen, daß einmal die isolierte periphere Narkose die Physostigminsymptome am Muskel, der mit dem Zentrum noch zusammenhängt, nicht zurückbringt, daß zum anderen aber die fibrillären Zuckungen und die Tonussteigerung am Kaninchenmuskel mit durchschnittenem Nerven durch allgemeine Narkose aufgehoben werden.

Für den Unterschied zwischen dem Säugetiermuskel einerseits mit durchschnittenem Nerven und dem gleichbehandelten Tauben- und Froschmuskel andererseits scheint mir der Hinweis auf eine Arbeit von Löwi und Mansfeld nicht zwecklos, die nämlich beobachteten, daß nach präganglionärer Okulomotoriotomie und Sympathikusdurchschneidung an der Iris wohl noch ein Effekt durch Physostigmin (Miosis) zu erzielen war, daß aber nach Pelvikus- und Hypogastrikusdurchschneidung an der Blase ein Erfolg nach Physostigmin ausblieb. — Vielleicht hat man mit sehr weit peripher gelagerten, sich bei den einzelnen Tierkreisen verschieden verhaltenden, nervösen Elementen (Ganglien) zu rechnen; in dieser Hinsicht verdient es Beachtung, daß Rießer an seinen völlig isolierten Kaninchenmuskeln auch keine fibrillären Zuckungen beobachtete. —

Von Interesse erscheint schließlich noch der Hinweis, daß in dem Zusammenhang von Tonussteigerung und fibrillären Zuckungen eine große Analogie zu dem von Trendelenburg am Darm ermittelten Verhalten erblickt werden kann, insofern auch dort erhöhter Tonus das Einsetzen von Bewegungen begünstigt.

Die neuesten Arbeiten von Rießer und Neuschlosz (30), sowie Kuré, Shinosaki, Kishimoto, Sato, Hoshino und Tsukiji (31) waren bei Abfassung dieser Arbeit noch nicht erschienen und konnten daher im Text nicht berücksichtigt werden.

Literatur.

1. Boeke, Studien zur Nervendegeneration. Amsterdam 1916. — 2. De Boer, Zeitschrift f. Biologie 1914, Bd. 65. — 3. Botazzi, Dubois' Archiv 1901, S. 377. — 4. Frank, Dtsch. Kongreß f. Inn. Med., Bd. 32, S. 12. — 5. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90. — 6. Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24, Hft. 1/4, S. 129. — 7. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58 und 1911, Bd. 65. — 8. Gildemeister, Zeitschr. f. biolog. Technik 1908, Bd. 1, S. 1. — 9. Harnack und Witkowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 20. — 10. Hansen, Hoffmann und Weizsäcker, Zeitschr. f. Biologie 1922, Bd. 75, S. 121. — 11. W. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 53, S. 313. — 12. Keith Lucas, Journ. of Physiology 1909, Bd. 38, S. 114. — 13. F. B. Hofmann, Zeitschr. f. Biologie 1920, Bd. 72, S. 257. — 14. R. H. Kahn, Pflügers Archiv 1921, Bd. 192. — 15. v. Kries, Ebenda 1921, Bd. 190. — 16. Löwi und Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 180. — 17. Magnus, Pflügers Archiv Bd. 123. — 18. H. H. Meyer, 30. Kongreß f. Inn. Med. — 19. Derselbe, Med. Klinik 1920, Bd. 16, Nr. 50, S. 1278. — 20. Parnas, Pflügers Archiv 1910, Bd. 134, S. 460f. — 21. O. Rießer, Ebenda 1921, Bd. 190, Hft. 1/3. — 22. Rothberger, Ebenda 1901, Bd. 87, Hft. 3/4. — 23. Schäffer, Kongreß f. Inn. Med. 1920, S. 167. — 24. Schweeder, Inaug.-Dissert. Rostock 1889. — 25. E. Starkenstein, Zentralbl. f. Physiologie, Bd. 28, Nr. 2. — 26. E A. Spiegel, Pflügers Archiv Bd. 193, Hft. 1. — 27. Jensen, Ebenda Bd. 103. — 28. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 55. — 29. O. Platz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 28, S. 81. — 30. Rießer und Neuschlosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 178, 197ff. — 31. Kuré und Mitarbeiter, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 28, S. 244.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Beiträge zur Pharmakologie der Leistung des isolierten Froschherzens.

Von

M. U. C. Karl Junkmann.

(Mit 1 Abbildung und 22 Kurven.)

(Eingegangen am 28. VII. 1922.)

Inhaltsübersicht.



Für die experimentelle Beurteilung von auf die Herztätigkeit wirkenden Stoffen ist im Hinblick auf ihre therapeutische Verwendung die Kenntnis von deren Wirkung auf die Leistung des Herzens oft wichtiger als die Kenntnis der Teilwirkungen auf die einzelnen Qualitäten des Herzschlages. Die Wirkung auf die Leistung ist das Ergebnis oft mehrerer solcher Teilwirkungen. Die bloße Kenntnis der letzteren, deren Studium allerdings unentbehrlich für die Aufklärung des Wirkungsmechanismus ist, schließt in therapeutischer Hinsicht Trugschlüsse nicht aus, wenn es nicht gelingt, die Teilwirkungen zu der Bruttowirkung in Beziehung zu setzen.

Nachdem durch die Untersuchungen von O. Frank (11) die Bedingungen für die Tätigkeit des Herzmuskels ermittelt worden waren, wurden mit der darauf begründeten Methode von Starling (24) am isolierten Warmblütlerherzen, namentlich über die Wirkung der Digitaliskörper, mehrere Untersuchungen angestellt (Magnus-Schule Utrecht).

Das Froschherz ist für derartige, der Physiologie des Herzmuskels vollkommen Rechnung tragende Untersuchungen nicht weiter verwendet worden, wenn man von der etwas komplizierten Anordnung Jakobjs (16), die keine weitere Verbreitung gefunden hat, absieht.

Für langdauernde Versuche, welche nicht nur das normale Herz, sondern auch das unter bestimmten schädigenden Bedingungen arbeitende betreffen sollen, eignet sich das überlebende Froschherz sicherlich besonders gut. Es wurde daher unter Anlehnung an das alte Coat-Ludwigsche Präparat eine Anordnung getroffen, welche die gleichen Grundsätze, wie die Starlingsche (24) Methode einhält, d. h. mit konstanter Anfangsspannung und konstantem Überdruck arbeitet. Mit dieser Anordnung habe ich zunächst Wirkungen am

normalen Herzen untersucht und dann namentlich an solchen, deren Leistung für längere Zeit durch verschiedenartig angreifende Schädigungen herabgesetzt war.

I. Versuchsanordnung.

1. Apparatur (s. Abb. 1).

Ein größeres Schraubenstativ trägt einen langen, lotrechten Stab, an dessen unterem Ende durch Vermittelung eines nach vorn wagrecht abzweigenden zweites Stabes ein Froschbrett horizontal befestigt ist. Hinter demselben trägt ein kurzer senkrechter Stab einen

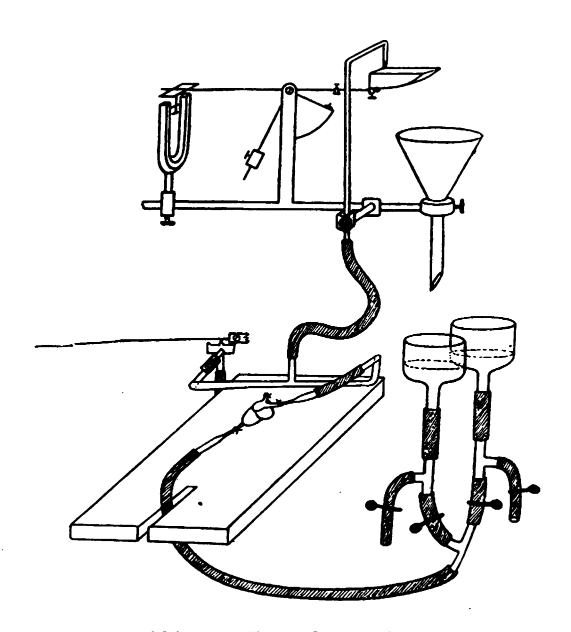


Abb. 1. Versuchsanordnung.

Gadschen Blutwellenschreiber. An dem langen Stab ist unten ein Querarm, der an seinem Ende die beiden Zuflußgefäße trägt, verschieblich angebracht, darüber, ebenfalls verschieblich der Leistungsmesser, derart, daß sich der Trichter, durch welchen die über den Leistungsmesser gegangene Flüssigkeit abfließt, in eines der beiden Zuflußgefäße entleert. Durch Drehung des Leistungsmessers um den senkrechten Stab als Achse gelangt er abwechselnd über das eine oder andere Zuflußgefäß. Diese beiden Gefäße sind derart gestaltet, daß sie bei einem möglichst großen Durchmesser (um Niveauschwankungen praktisch auszuschalten) ein tunlichst geringes Flüssigkeits-

quantum fassen. Sie tragen beide eine Marke in der Höhe, bis zu welcher man sie beim Versuch füllen muß, um im ganzen Kreislauf 25 ccm Nährlösung zu haben. Von den Zuflußgefäßen führen durch je ein T-Stück, das den Zweck verfolgt, in die Leitung eingeschlossene Luftblasen zu entfernen, oder ein Gefäß getrennt von dem anderen zu entleeren, unterbrochen, kurze Gummirohrleitungen zu einem weiteren T-Stück, das beide zu einer gemeinsamen Schlauchleitung vereinigt. Durch Quetschhähne kann abwechselnd das eine oder andere Zuflußgefäß von der Zuleitung ausgeschlossen werden. An seinem Ende trägt der gemeinsame Zuleitungsschlauch die Einflußkanüle. Die Ableitung vom Herzen erfolgt durch die Aortenkanüle, von der ein kurzes Schlauchstück zu einem Glasrohr führt, das auf dem Froschbrett aufliegend und dort befestigt einen Zweig nach oben abgibt, der durch einen langen Schlauch mit dem Leistungsmesser in Verbindung steht. Als solcher wurde der von Condon (7) angegebene Apparat verwendet. Auf der anderen Seite führt das Rohr entsprechend gebogen zum Pulsschreiber, mit diesem durch ein kurzes, dickwandiges Schlauchstück starr verbunden. Der Tonograph registriert die Kontraktionen des Herzens auf einem Kymographion, an dem des weiteren ein elektrischer Doppelschreiber angebracht ist, der in einer Zeile die Zeit in Sekunden und in der anderen die Förderperioden schreibt, deren Länge einerseits von der Einstellung des Leistungsmessers, andererseits von der größeren oder geringeren Förderung des Herzes abhängig ist.

So genügte die Apparatur allen Anforderungen, die wir an sie stellten. Das Herz stand unter konstanter Anfangsspannung und arbeitete gegen konstanten Überdruck, denn das Niveau in den Zuflußgefäßen ändert sich praktisch nicht und der Druck, gegen den das Herz sich zu entleeren hat, ist durch die Höhe des Ausflusses in die Schaufel des Leistungsmessers gegeben und gleichfalls konstant. Weiter ist es möglich willkürlich sowohl die Anfangsspannung als auch die Überlastung durch entsprechendes Verschieben der Zuflußgefäße bzw. des Leistungsmessers zu variieren. Das Herz kann abwechselnd mit verschiedenen Lösungen durchspült werden. Schließlich gestattet die registrierte Kurve Minutenvolum, Pulsvolum und Frequenz zu berechnen.

In dieser Anordnung lag die Apparatur nicht vom Anfang an vor. Es wurden anfangs als Zuflußgefäße große Mariottsche Flaschen verwendet, die sich aber wegen der Empfindlichkeit der Herzen gegen geringe Änderungen der Anfangsspannung als zu wenig präzis erwiesen, welchem Übelstand auch durch Einschaltung eines Überlauf-

ventils nicht ganz abgeholfen werden konnte. Ferner zeigte sich, daß die Durchspülung der Herzen mit immer neuen Mengen von Flüssigkeit die Herzen selbst schädigt. Es trat frühzeitig Gruppenbildung ein, die Systolen wurden bald unvollkommen.

2. Präparation.

Verwendet wurden ausschließlich männliche Temporarien, meist von 25—40 g Gewicht. Sagittaler kurzer Hautschnitt über dem Atlantookzipitalgelenk. Einstoßen einer stumpfen Nadel in den Rückenmarkskanal und Ausbohren von Gehirn und Rückenmark. Abpräparieren eines entsprechend großen Hautlappens auf der Ventralseite. Aufheben des kranialen Endes des Sternums mit einer Pinzette. Eingehen mit dem stumpfen Blatt einer kräftigen Schere unter das Sternum und Durchtrennung des Schultergürtels durch je einen Schnitt rechts und links von der Medianlinie unter Schonung der Armgefäße und der Bauchvene. Fortsetzen der Schnitte durch die Bauchdecken. Zurückschlagen des so entstandenen Lappens. Stumpfes Entfernen der gewöhnlich noch stehen gebliebenen Reste des Musculus sternohyoideus, so daß das Herz und die großen Gefäße ganz frei liegen. Eröffnung des Perikards und vollständiges Abtragen desselben entlang der Insertionslinie, wodurch die untere Hohlvene ringsum isoliert wird. Abbinden der beiden oberen Hohlvenen, der beiden Lungen und der rechten Aorta. Um die linke wird eine nicht zugezogene Ligatur gelegt, desgleichen um die untere Hohlvene. Abbinden des Frenulum und Durchtrennung desselben peripher vom Herzen mit Erhaltung eines längeren Fadenstückes. So vorbereitet kommt der Frosch aufs Froschbrett und wird hier in die entsprechende Lage zu den Kanülen gebracht. Mit einer Arterienklemme wird der am Frenulum befestigte Faden gefaßt und das Herz nach oben zurückgelegt. Nun wird die untere Hohlvene oder eine der beiden Vv. revehentes mit einer feinen Schere angeschnitten und die Einflußkanüle, die man am besten fließen läßt, eingeführt, derart, daß ihre Mündung frei in den Sinus zu liegen kommt und die schief abgeschliffene Öffnung nach oben zeigt. Darauf wird die Ligatur zugezogen und die Kanüle durch eine Klemme in der gewünschten Lage fixiert. Das Herz wird wieder in die normale Lage gebracht. Man schneidet nunmehr die jetzt prall gespannte linke Aorta kurz vor ihrer Aufteilung an und führt, nachdem man die Spiralklappe durch Eingehen mit einem Finder zerstört hat, die Aortenkanüle derart ein, daß sie ihre abgeschliffene Öffnung dem Herzen zukehrt und mit dem Bulbus aortae einen gegen das Herz zu offenen, sehr stumpfen Winkel bildet. Dadurch wird vermieden, daß die Lichtung der Kanüle durch die Wand der Aorta oder durch Reste der Spiralklappen verlegt werden kann. Um Verletzungen der Aortenklappen zu vermeiden, soll die Kanüle nicht bis in den Bulbus eingeführt werden. Jetzt wird auch die Ligatur um die Aorta sin. zugezogen und die Kanüle in gleicher Weise wie die Venenkanüle fixiert. Die zu diesem Zweck verwendeten kleinen Klemmen sind an etwa 3 mm dicken, jede Biegung leicht ermöglichenden Bleidrähten angelötet, welche unter Vermittlung ebenfalls angelöteter Messingkegel durch Einstecken in entsprechende Löcher des Froschbrettes befestigt werden.



Das derart präparierte Herz muß absolut dicht sein. Es muß sich bei geeigneter Anfangsspannung und Überlastung gut füllen und vollständig entleeren. Ist das nicht der Fall, so ist irgendein Fehler zu beheben. Füllt sich das Herz schlecht, so trägt entweder die Lage der Venenkanüle die Schuld oder es sind Luftblasen in der Zuleitung eingeschlossen oder es wurde das Perikard nicht vollständig abgetragen und Teile desselben in den Ligaturen gefaßt und so die einzelnen Gefäße gegeneinander verzogen. Entleert sich das Herz schlecht, fördert es wenig, und erscheint die Systole unvollkommen, so liegt ein Hindernis in der abführenden Rohrleitung vor. Die Aorta ist um ihre Achse gedreht, die Kanüle liegt schlecht, so daß ihre Lichtung durch die Wand der Aorta oder Reste der Spiralklappen verlegt wird oder die Schlauchleitung ist irgendwo geknickt. Ist ein Herz undicht, so ist gewöhnlich die Venenkanüle schlecht eingebunden. Schlägt ein Herz arhythmisch, so ist manchmal der Sinus gezerrt oder bei der Präparation beschädigt worden. Im ersteren Falle hört die Arhythmie nach entsprechender Lagerung der beiden Kanülen auf.

3. Einstellung der Apparatur.

Zu den meisten Versuchen ließ ich die Herzen unter einer Anfangsspannung von 3 cm H_2O gegen eine Überlastung von 20 cm H_2O arbeiten. Der Leistungsmesser war anfänglich auf 5 ccm eingestellt, wurde jedoch später für die meisten Versuche mit einer Einstellung von 1,5 ccm verwendet.

4. Graphische Darstellung der Ergebnisse.

Aus den am Kymographion registrierten Kurven, deren Aussehen Kurve 1 zeigt, konnten nun die auf je 1,5 ccm geförderte Flüssig-

↑ Coffein 0,2% 0,6 ccm.

Kurve 1. Beispiel einer Kurve. Ermüdetes Herz, dem 0,6 ccm 0,2%iges Coffein injiziert werden.

keit entfallende Anzahl von Sekunden (Sekundenzahl $= s$) und von Herzkontraktionen (Pulszahl $= p$) ermittelt werden. Daraus ergab sich das Minutenvolum M für jede einzelne Förderperiode $= \frac{60 \cdot 1{,}5}{s}$, das Pulsvolum $P = \frac{1{,}5}{p}$, und die Frequenz des Herzens $F = \frac{60\,p}{s}$. Zur raschen Umrechnung der gefundenen Werte dienten besonders ausgearbeitete Rechentabellen. Anfangs wurden die fertig fixierten Kurven ausgezählt, was sehr zeitraubend und umständlich war. Es wurden daher später schon während des Versuchs s abgehört und

notiert, desgleichen p teils am Kymographion, teils durch direkte Beobachtung am Herzen mitgezählt und aufgeschrieben. Außerdem wurden die den ermittelten Sekundenzahlen entsprechenden Minutenvolumina gleich an Hand der Rechentabelle ermittelt und fortlaufend in Millimeterpapier eingetragen. Nachfolgend ein Beispiel meiner Versuchsprotokolle.

Versuch 95.

25. V. 1921. Rana temporaria, 26 g Gewicht. Tötung 2^h 45′, Beginn der Durchströmung 3^h 00′, Anfangsspannung 2,5 cm, Überlastung 20,0 cm H_2O.

s	*p*	*M*	*P*	*F*
3^h 10′				
31	18	2,90	0,083	35
31	18	2,90	0,083	35
31	18	2,90	0,083	35
32	18	2,81	0,083	34
31	17	2,90	0,087	33
31	17	2,90	0,087	33
31	17	2,90	0,087	33
33	17	2,72	0,087	31
33	18	2,72	0,083	33
34	17	2,64	0,087	30
32	17	2,81	0,087	32
34	18	2,64	0,083	32
34	16	2,64	0,093	28
33	17	2,72	0,087	31
34	17	2,64	0,087	30
34	17	2,64	0,087	30
35	17	2,57	0,087	29
Strophanthin 15 FD.				
35	17	2,57	0,087	29
37	18	2,43	0,083	29
36	17	2,50	0,087	28
35	18	2,57	0,083	31
36	18	2,50	0,083	30
35	17	2,57	0,087	29
36	17	2,50	0,087	28
36	17	2,50	0,087	28
36	17	2,50	0,087	28
37	17	2,43	0,087	28
36	17	2,50	0,087	28
39	18	2,30	0,083	28
38	17	2,37	0,087	27
37	17	2,43	0,087	28
3^h 30′				
38	17	2,37	0,087	27
39	17	2,30	0,087	26
39	17	2,30	0,087	26
38	17	2,37	0,087	27
41	18	2,19	0,083	26
40	18	2,25	0,083	27
41	19	2,19	0,078	28
41	19	2,19	0,078	26
43	20	2,09	0,075	28
44	20	2,04	0,075	27
44	20	2,04	0,075	27
46	20	1,95	0,075	26
46	19	1,95	0,075	25
44	18	2,04	0,083	24
45	18	2,00	0,083	24
46	18	1,95	0,083	24
46	18	1,95	0,083	24
50	19	1,80	0,078	23
48	18	1,87	0,083	23
3^h 47′				
49	18	1,83	0,083	22
47	17	1,95	0,087	21
48	17	1,87	0,087	21
51	18	1,76	0,083	21
52	18	1,73	0,083	21
53	18	1,69	0,083	20
53	18	1,69	0,083	20
61	20	1,47	0,075	20
58	19	1,55	0,078	20
61	19	1,47	0,078	19
63	19	1,42	0,078	18
69	20	1,30	0,075	18
72	20	1,25	0,075	17
75	20	1,20	0,075	16
81	19	1,11	0,078	15
4^h 05′				
96	22	0,93	0,068	14
106	23	0,84	0,065	13
120	23	0,75	0,065	12
Überleitung sehr verlängert, teilweise Block.				
124	22	0,72	0,068	10
142	21	0,64	0,071	9
180	23	0,47	0,065	7
185	23	0,47	0,065	7
205	24	0,40	0,062	7
4^h 25′				
Ventrikel systolisch, Diastolen unvollkommen.				
262	27	0,34	0,055	7
323	33	0,28	0,045	6
Ventrikel in extremer Systole, systolischer Stillstand.				

Die notierten Zahlen bedeuten von links nach rechts: Sekundenzahl, Pulszahl, Minutenvolum, Pulsvolum, Frequenz. Die Zeitangaben deuten den Beginn einer neuen Zeile am Kymographion an.



So war man während des ganzen Versuchs über das Verhalten des Herzens genauestens informiert und nicht auf das mühevolle Auszählen stundenlanger Kurven angewiesen, das erst eine gewisse Zeit nach Beendigung des Versuchs möglich gewesen wäre und damit die Anpassung weiteren Vorgehens an das primäre Ergebnis verhindert hätte. Die berechneten Werte für Minutenvolum, Pulsvolum und Frequenz wurden ebenfalls fortlaufend in Millimeterpapier eingetragen, wobei 1 cm Ordinate = 1,0 ccm Minutenvolum = 0,1 ccm Pulsvolum = 10 Pulse genommen wurde. Davon, die erhaltenen Werte ihren zeitlichen Intervallen entsprechend einzutragen, wurde Abstand genommen, weil man dann 1 mm Abszisse mindestens = 5 Sekunden hätte setzen müssen, wodurch sehr lange und unübersichtliche Kurven entstanden wären. Es wurden deshalb die Werte in gleichen Abständen von 1 mm eingetragen. Bei der Beurteilung der abgebildeten Kurven hat man sich daher gegenwärtig zu halten (vgl. folgenden Abschnitt aus meiner Rechentafel), daß einem Wert des Minutenvolums von 1,0 ccm eine dreimal so lange Zeit entspricht als einem Wert von 3 ccm und eine fünfmal so lange als einem Wert von 5 ccm usw.

Minutenvolum in ccm	Sekundenzahl einer Förderperiode
0,5	150
0,75	120
1,0	90
1,5	60
2,0	45
3,0	30
5,0	18
9,0	10
10,0	9

Bei der Betrachtung der abgebildeten Kurven erkennt man deutlich einen allgemeinen Verlauf, der durch größere oder kleinere Zacken entstellt erscheint, die einerseits durch geringe Unregelmäßigkeiten der Herzaktion, andererseits durch Fehler der Apparatur bedingt sind. Es wäre nun verhältnismäßig leicht die Kurven von diesen Zacken zu befreien und nur den allgemeinen Verlauf zur Darstellung zu bringen. Das hätte aber zu subjektiv gefärbten Ergebnissen geführt, da oft Zweifel entstehen können, ob eine Zacke noch in die normale Schwankungsbreite fällt oder schon gesondert darzustellen ist. Es wurde daher auf diese Vereinfachung der Darstellung verzichtet.

5. Kritik der Methode.

Es erübrigt noch die Leistungsfähigkeit der Methode einer Betrachtung zu unterziehen und die Fehler kennen zu lernen, die einen zackenlosen Verlauf der Kurven verhindern. Die Genauigkeit der errechneten Werte für das Minutenvolum $\frac{60 \cdot 1,5}{s}$, für das Pulsvolum $\frac{1,5}{p}$ und die Frequenz $\frac{60\,p}{s}$ ist, abgesehen von der Genauigkeit des Leistungsmessers, abhängig von der Genauigkeit der abgelesenen Werte s und p. Letzteres kann genau, s auf $\pm\, ^1/_2$ Sekunden genau abgelesen werden. Wenn man nun alle zwischen $+$ und $-\, ^1/_2$ Sekunden liegenden Fehler als möglich voraussetzt, so kann man daraus einen mittleren Fehler von rund $\pm\, 0,3$ Sekunden (genau 0,28 Sekunden) berechnen. Dieser theoretische mittlere Ablesefehler gibt natürlich einen umso kleineren prozentischen Fehler, je größer s ist, d. h. je weniger das Herz fördert und je mehr der Leistungsmesser faßt. Der prozentische mittlere Ablesefehler $= \frac{M}{2\,Z}$, wobei Z die Einstellung des Leistungsmessers in Kubikzentimeter bedeutet. Daher schien es geboten die Einstellung des Leistungsmessers tunlichst hoch zu wählen. Man muß jedoch bedenken, daß mit zunehmender Belastung die Empfindlichkeit des Leistungsmessers sinkt, ferner daß man weniger detaillierte Kurven erhält, wenn man mit einer hohen Einstellung des Leistungsmessers arbeitet. Es können so kurzdauernde Verbesserungen der Leistung mit nachfolgender Verschlechterung (oder umgekehrt) der Beobachtung ganz entgehen, wenn sie in eine Förderperiode fallen. Schließlich hat der mittlere Verlauf einer mit einer kleineren Einstellung des Leistungsmessers gewonnenen Kurve keinen viel geringeren Genauigkeitsgrad hinsichtlich des Ablesefehlers als der mit einer größeren aufgenommenen. Z. B. beträgt der mittlere Ablesefehler des Einzelwertes 5,0 ccm Minutenvolum bei einer Einstellung des Leistungsmessers auf 5,0 ccm $\pm\, 0,5\,\%$, bei einer Einstellung auf 1,5 ccm $\pm\, 1,66\,\%$. Die Genauigkeit des ersteren Wertes ist $\pm\, 0,5\,\%$, im zweiten Fall liegen für dieselbe Zeit 3,33 Beobachtungen vor, die Genauigkeit des mittleren Verlaufs ist daher $\pm \frac{1,66}{\sqrt{3,33}} = \pm\, 0,92\,\%$.

Ein zweiter Fehler entsteht dadurch, daß der Leistungsmesser durch ein Pulsvolumen zum Niederfallen gebracht wird, von dem schon ein Bruchteil genügt hätte. Es entgeht so ein Rest der Messung. Das Resultat erscheint kleiner. Aus einer Anzahl Pulsvolumina

wurde nun dieser Rest berechnet und ein Mittelwert von — 0,1 ccm gefunden. Um diesen Fehler wenigstens annähernd auszugleichen, war der Leistungsmesser auf 1,4 ccm eingestellt, während mit 1,5 ccm gerechnet wurde.

Schließlich kommt noch die Genauigkeit des Leistungsmessers selbst in Betracht. Für eine Einstellung von 1,5 ccm wurde bei Ausmessung mit einer Kapillarpipette aus 51 Werten ein mittlerer Fehler von $\pm$ 1,2 % gefunden.

Diese drei Fehler sind unvermeidlich, alle übrigen sind als zufällige zu betrachten. Als Quellen für solche kommen in Betracht Hängenbleiben von Tropfen an der Unterseite der Schaufel des Leistungsmessers (vermieden durch leichtes Einfetten des Randes); Erschütterungen, die ein vorzeitiges Niederfallen bewirken können usw. Änderungen der Temperatur des spezifischen Gewichts oder der Viskosität der Durchspülungsflüssigkeit kamen als Fehler nicht in Frage, da während eines Versuchs die Temperatur praktisch konstant und die Zusätze zur Spülflüssigkeit zu gering waren, als daß die Änderung ihrer physikalischen Beschaffenheit sich in der Leistungskurve hätte ausdrücken können.

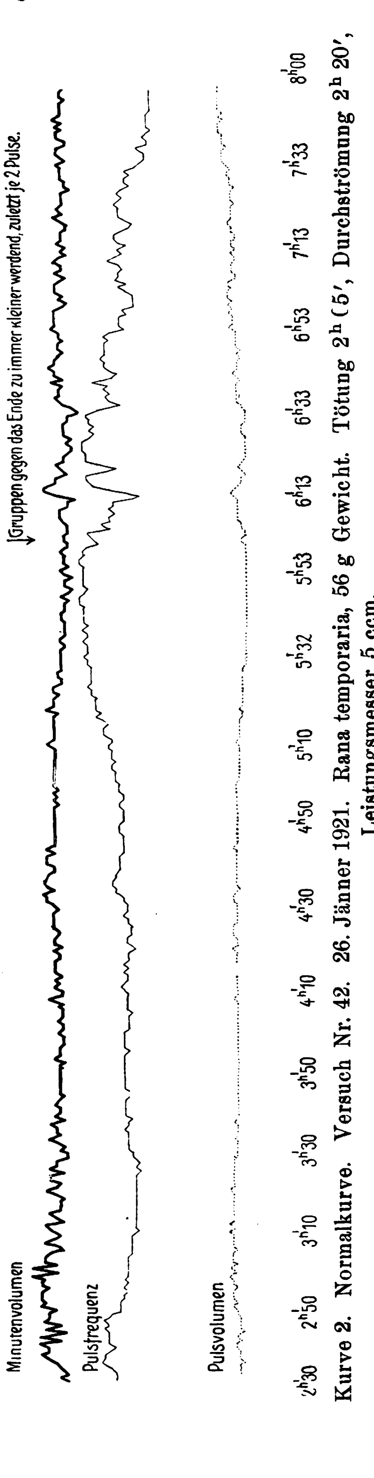
II. Normale Herzen.

Das in der beschriebenen Weise präparierte mit Frosch-Ringerlösung durchspülte Temporarienherz arbeitet bei einer Anfangsspannung von 3 cm H_2O gegen eine Überlastung von 20 cm H_2O 4—6 Stunden mit ziemlich gleichbleibender Leistung. Die Werte für die Anfangsspannung und Überlastung wurden derart ermittelt, daß ein wagerechter an einem Stativ senkrecht verschieblicher Zeiger auf das Niveau der Flüssigkeit im Zuflußgefäß, die Einflußkanüle und den Ausfluß in die Schaufel des Leistungsmessers nacheinander eingestellt wurde. An einem senkrechten Maßstab wurden dann mit Hilfe des Zeigers die Höhen abgelesen und es ergab die Differenz zwischen der Höhe des Flüssigkeitsspiegels im Zuflußgefäß und der der Einflußkanüle die Anfangsspannung, die Differenz zwischen Flüssigkeitsspiegel im Zuflußgefäß und Ausfluß in die Schaufel des Leistungsmessers die Überlastung. Anfänglich nimmt die Leistung meist etwas ab, seltener zu, häufig bleibt sie auch konstant. Schwankungen kommen vor, doch sind sie meist nicht sehr beträchtlich. Die Frequenz nimmt meist etwas ab, um dann konstant zu bleiben, doch kommen spontane Änderungen, die aber hinsichtlich der Leistung in weiten Grenzen durch entsprechende Schwankungen des Pulsvolums paralysiert werden, relativ oft vor. Im weiteren Verlauf

des Versuchs werden die Systolen sichtlich schwächer und hinterlassen ein immer größer werdendes Restvolum im Ventrikel. Trotzdem bleibt durch die Vergrößerung der Diastole die Leistung auf der gleichen Höhe. Schließlich beginnt die Leistung unter langsamer Verminderung der Schlagvolumina stetig abzusinken. Wann dieser Zeitpunkt eintritt, ist individuell sehr verschieden. Die Leistung mancher Herzen sinkt vom Anfang an stetig ab, im allgemeinen ist sie aber in den ersten 3—4 Stunden konstant. Gegen das Ende zu treten häufig Gruppen auf, zwischen die sich immer länger werdende Pausen einschalten, bis schließlich das Herz in Diastole stehen bleibt. Der Eintritt des Stillstands ist auch individuell sehr verschieden (nach 4 bis 8 Stunden).

Das unter diesen Verhältnissen geförderte Minutenvolum beträgt für Frösche mittlerer Größe 4—6 ccm, das Pulsvolum schwankt zwischen 0,1 und 0,25 ccm, die Frequenz zwischen 20 und 50. Zimmertemperatur meist 18° C.

Anfänglich wurde nach Angabe Wybauws (30) mit einer Anfangsspannung von 2 cm H_2O und einer Überlastung von 50 cm H_2O gearbeitet. Diese Anfangsspannung war aber für das Lumen der von uns verwendeten Kanülen und Zuleitungen etwas zu niedrig. Das Herz füllte sich schlechter und namentlich unregelmäßiger als bei 3 cm, so daß Änderungen in der



Kurve 2. Normalkurve. Versuch Nr. 42. 26. Jänner 1921. Rana temporaria, 56 g Gewicht. Tötung 2h 15', Durchströmung 2h 20', Leistungsmesser 5 ccm.

Leistung vorgetäuscht werden konnten. Eine Überlastung von 50 cm H_2O wurde zwar von recht vielen Herzen ganz gut vertragen, entspricht auch, wie eine eigene mit einem feinen unter Vermeidung jeglichen Blutverlustes in die Aorta einer kräftigen Rana temporaria eingeführten Hg-Manometer ausgeführte Messung auch mir ergab (42 cm H_2O), annähernd dem normalen Blutdruck des Frosches, bewirkt aber viel zu häufig Absinken der Leistung vom Anfang an und unmotivierte Stillstände, was bei den späteren Vergiftungsversuchen zu Mißdeutungen hätte Anlaß geben können. Ich beschränkte mich daher darauf die Herzen gegen eine Überlastung von 20 cm H_2O arbeiten zu lassen. Versuche die Lebensfähigkeit der Herzen bei der Dauerdurchspülung durch Zugabe entsprechend verdünnten defibrinierten Rinderblutes zur Spülflüssigkeit zu erhöhen hatten keinen Erfolg. Beigabe von Adrenalin 1 : 10 000 000 wirkte günstig im Sinne größerer Regelmäßigkeit, wurde aber, um Kombinationswirkungen sicher ausschließen zu können, nicht verwendet. Zugabe von 1 pro mille Traubenzucker hatte keinen wesentlichen Einfluß. Die längere Lebensfähigkeit der Herzen Jakobjs (16) hat wohl ihren Grund in der von ihm verwendeten Albaneseschen (1) Gummilösung, von deren erregenden Eigenschaften später noch die Rede sein wird.

Ein Beispiel des Verlaufs der Leistung eines normalen Herzens gibt Kurve 2.

III. Pharmakologische Beeinflussung der Leistung normaler Herzen.

Zur Technik der Vergiftungsversuche ist folgendes vorauszuschicken: Das Herz wurde solange am Apparat unter normalen Bedingungen beobachtet (Anfangsspannung 3 cm H_2O, Überlastung 20 cm H_2O), bis sich die Leistung auf ein konstantes Niveau eingestellt hatte oder bei abnehmender Leistung die Schnelligkeit dieser Abnahme und damit der wahrscheinliche weitere Verlauf ersichtlich war. Stoffe, die sich in kleinen Mengen Ringer gelöst der Spülflüssigkeit zusetzen ließen, wurden direkt in das Zuflußgefäß gebracht; wo mehr als 1 ccm notwendig war, wurde eine entsprechend der gewünschten Konzentration mit Ringer hergestellte Verdünnung in das zweite Zuflußgefäß gefüllt, die Zuleitung umgeschaltet und nun einige Zeit von Hand aus das Niveau konstant erhalten, bis sich die ganze Leitung mit der neuen Lösung gefüllt hatte (sechs Förderperioden). Hierauf wurde der Leistungsmesser über das neue Zuflußgefäß gedreht und der Kreislauf funktionierte von neuem automatisch.

1. Digitalisstoffe.

Verwendet wurden im Laboratorium hergestellte Präparate[1]) verschiedener digitalisartig wirkender Drogen-Digitalis purpurea, Helleborus niger, Convallaria majalis, Adonis vernalis, ferner krystallisiertes Strophanthin, dann Cymarin in Ampullenfüllung und Digipurat in Flaschenfüllung. Bei allen mit den verschiedenen Präparaten und zu allen Jahreszeiten angestellten Versuchen konnte nie die von Jacobj (16) und Wybauw (30) beobachtete primäre Erhöhung der Leistung zur Darstellung gebracht werden. In überhaupt wirksamen Konzentrationen sank die Leistung nach verschieden langer Latenz ab, wobei besonders bei den schwächeren Konzentrationen das Pulsvolum zu- und die Frequenz abnahm. Später traten Unregelmäßigkeiten, Alternans, Block, nach kleinen Gaben diastolischer, nach größeren nach vorausgegangener Peristaltik systolischer Stillstand ein, meist bei noch schlagenden Vorhöfen. Die Dosierung erfolgte in Froschdosen nach Houghton (15)-Straub (25) und es verhielten sich die einzelnen Digitaliskörper in dieser Dosierung ziemlich gleich. Die Wirksamkeit verschiedener Konzentrationen mögen folgende Versuchsergebnisse erläutern:

0,35	FD.	Digitalis:	Nach 150 Minuten keine deutliche Wirkung.
0,6	»	»	Nach 75 Minuten Unregelmäßigkeit, langsames Absinken der Leistung.
1,2	»	»	Nach 75 Minuten Unregelmäßigkeit. Leistung sinkt in 3 Stunden um 50 %.
2,5	»	»	Leistung und Frequenz nehmen ab, erstere nach 45 Minuten, letztere bald nach Eintritt des Giftes.
3,0	»	»	Frequenz und Leistung nehmen ab, nach 1 Stunde Unregelmäßigkeit. Pulsvolum nimmt zu.
5,0	»	Convallaria:	Frequenz nimmt ab, Pulsvolumen wenig verändert, nach 70 Minuten diastolischer Stillstand.
7,0	»	Digitalis:	Frequenz nimmt ab, Pulsvolum nur terminal. Nach 60 Minuten diastolischer Stillstand.
10,0	»	Convallaria:	Pulsvolumen und Frequenz nehmen terminal ab. Nach 50 Minuten systolischer Stillstand.
15,0	»	»	Nach 30 Minuten systolischer Stillstand.

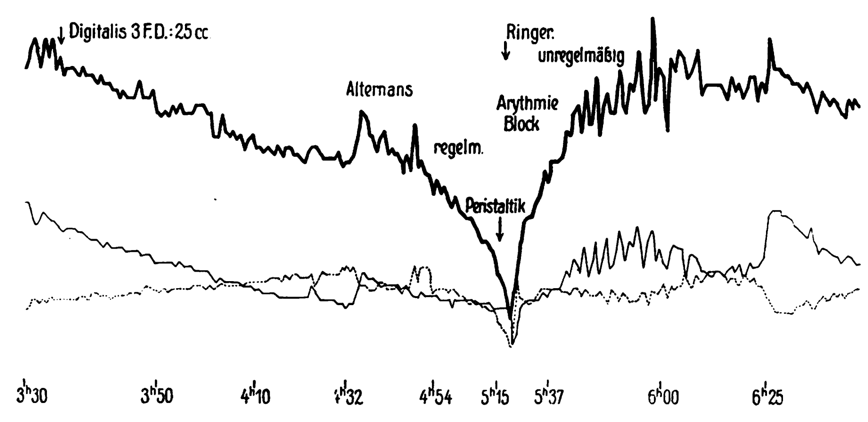
Größere Gaben führten entsprechend rascher systolischen Stillstand herbei. Alle Dosenangaben beziehen sich auf 25 ccm Ringer.

Eine Vergrößerung des Pulsvolums in höherem Maße als der Verlangsamung allein entsprach ließ sich in keinem der ausgeführten 28 Versuche nachweisen. Nur bei einem einzigen Präparat aus

1) W. Wiechowski, Verh. d. d. ph. Ges., Freiburg 1921, d. Arch.

Digitalis purpurea sah ich Leistungssteigerung eintreten, bedingt durch stärkere Zunahme des Pulsvolums als der abnehmenden Frequenz entsprach. Die Steigerung machte dann nachträglich dem üblichen Bilde, Abnahme der Leistung usw. Platz und war außerdem nicht sehr beträchtlich. Die sofort in gleicher Dosierung mit Strophanthin vorgenommenen Kontrollversuche zeigten diese Leistungsverbesserung nicht.

Das durch Digitalis geschädigte und schon fast zum Stillstand gebrachte Herz ließ sich, was auch Wybauw (30) gefunden hat, durch Auswaschen mit größeren Mengen frischer Ringerlösung wieder beleben. Die schon peristaltischen Kontraktionen werden wieder regulär, Leistung, Frequenz und Pulsvolum steigen relativ rasch wieder an, oft über die Norm, die Überleitungsstörung bildet sich zurück, doch bleiben gewisse Unregelmäßigkeiten meist sehr lange, oft auch dauernd bestehen. Vergiftung und Auswaschen ließ sich öfters wiederholen. Ein Beispiel des Verlaufs der Digitaliswirkung und Wiederbelebung durch Auswaschen gibt Kurve 3. Auch Coffein und Adrenalin, aber nicht Kampfer, sind imstande die durch Digitalisstoffe herabgesetzte Leistung zu verbessern.



Kurve 3. Wirkung von Digitalis am normalen Herzen. Versuch Nr. 35. 3. Dezember 1921. Rana temporaria, 62 g Gewicht. Tötung 3h 00′, Durchströmung 3h 20′, Leistungsmesser 5 ccm.

Ich finde also keine Verbesserung des Minutenvolums des normalen Froschherzens durch Digitalisstoffe, und dementsprechend keine über die der Frequenzminderung entsprechende Zunahme hinausgehende Vergrößerung des Pulsvolums.

In der bis zum Jahre 1914 bei Winterberg (29) zusammengestellten Literatur finden sich von analogen Untersuchungen über

die Wirkung von Digitalisstoffen auf die Leistung des Froschherzens die von Böhm (3), Wybauw (30) und Jakobj (16) angeführt, aus welchen eine Steigerung der Leistung des normalen Herzens durch Digitalis gefolgert wurde.

Meine negativen Resultate stehen in Übereinstimmung mit den a. a. O. erwähnten Ergebnissen von Klug (17), Donaldson (9) und Stevens (9) und entsprechen den Analysen Franks (11). Auch die Erfahrungen am Menschen scheinen gegenwärtig in der Richtung zu deuten, das Digitalisstoffe nur an in bestimmter Weise geschädigten Herzen und zwar namentlich an dilatierten und hypertrophierten (Brugsch 6) Wirkungen auszuüben imstande sind.

Die am Säugetierherzen von verschiedenen Autoren gefundene Leistungssteigerung steht mit diesen Befunden nur in scheinbarem Widerspruch. Zunächst müssen vor der Bewertung für die Beurteilung der Wirkung auf das normal schlagende Herz die am nach Langendorf präparierten, nervös völlig isolierten Säugetierherzen gemachten Versuche ausgeschaltet werden, da dieses vorzugsweise wegen der nervösen Isolierung unter pathologischen Bedingungen arbeitet. Die mittels der plethysmographischen- (Cushny 8) und Stromuhrmethode gefundenen Leistungssteigerungen nach Digitalisstoffen wurden zumeist nur bei gesteigertem Blutdruck beobachtet. Die Widerstandssteigerung an sich wird aber nach Analogie zum Skelettmuskel durch Momentanadaptation zu positiv inotropen Effekten führen können, was ich unter zehn Versuchen zweimal tatsächlich an unserem Präparat beobachten konnte, so daß die beobachtete, außerdem namentlich in den Tigerstedtschen (26) Versuchen nur kurzdauernde Leistungssteigerung nicht eine unmittelbare Folge der Digitaliswirkung auf das Herz, sondern eine mittelbare, durch die Blutdrucksteigerung (Gefäßwirkung) bedingte sein kann. In den neueren mit der einwandfreien Starlingmethode (24) ausgeführten Versuchen über diesen Gegenstand ist denn auch von einer derartigen Leistungssteigerung normaler Herzen nicht die Rede, sondern bloß von Wirkungen auf Tonus und Schnelligkeit der Kontraktion (vgl. Biylsma 31). In den Versuchen von Socin (22) ist ein ähnliches Verhalten von nach Starling präparierten Katzenherzen gegenüber erhöhter Überlastung manchmal angedeutet. Es ist jedoch zu diesen Versuchen, was auch der Verfasser tut, zu bemerken, daß ein Teil des Minutenvolums, insbesondere beträchtlich bei Drucksteigerung, in den Koronarkreislauf eingeht und von der Stromuhrmessung ausgeschlossen bleibt. Dadurch kann sehr wohl die durch die Widerstandserhöhung bedingte Leistungssteigerung verdeckt worden sein. Bei

dem erwähnten Digitalisversuche von Cushny (8) und Tigerstedt (26) kommt vielleicht diese indirekt durch die Blutdrucksteigerung bedingte Leistungserhöhung deshalb mehr zum Ausdruck, weil das Koronargebiet durch die Digitalisstoffe verengt wird[1]).

Ich glaube daher, daß das normal schlagende Frosch- und Säugetierherz durch Stoffe der Digitalisgruppe zu keiner vermehrten Leistung veranlaßt wird. Therapeutische Dosen sind unwirksam, größere setzen die Leistung herab. Die leistungssteigernde Wirkung der Digitalisstoffe kommt nur zustande an Herzen, welche unter ganz bestimmten Bedingungen stehen. Zu diesen Bedingungen sind jedenfalls jene zu zählen, unter denen das Langendorfpräparat schlägt und die, welche bei der Dekompensierung von Klappenfehlern vorliegen. Es muß die Erforschung dieser Bedingungen weiteren besonderen Untersuchungen vorbehalten bleiben. Vorwegnehmend die Ergebnisse des folgenden Kapitels mag erwähnt werden, daß auch erhöhte Anfangsspannung, Ca-Mangel und die Vergiftungen mit Kampfer und Chinin, Bedingungen für eine leistungssteigernde Digitaliswirkung zu schaffen imstande ist.

2. Coffein.

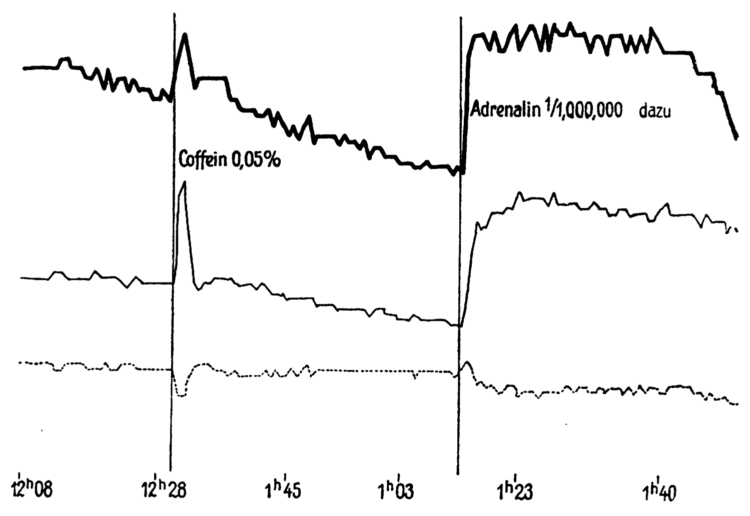
Zusatz von 0,04 %igem Coffeinum purum zur Spülflüssigkeit bewirkt sofort deutliche Erhöhung der Frequenz, wobei das Pulsvolumen meist abnimmt. Die Leistung steigt regelmäßig an, meist aber nur vorübergehend und um kleine Beträge. Das Pulsvolum erhöht sich im weiteren Verlauf wieder, oft über die Norm, während die Frequenz oft unter die Norm zurückgeht. Die Leistung stellt sich wieder auf die frühere Höhe ein. 0,1 % bewirkt ähnliche Veränderungen, vielleicht etwas länger dauernd (drei Versuche, s. Kurve 4).

3. Adrenalin.

Es wirkt analog dem Coffein, doch ist die Wirkung intensiver und länger dauernd, im großen und ganzen aber auch rasch vorübergehend. Eine Konzentration von 1 : 25000000 ist schon deutlich wirksam (drei Versuche). Starke Konzentrationen (1 : 10000) bedingten

1) In einer nach Abschluß dieser Arbeit aus dem Magnusschen Institute von Duszer de Barenne mitgeteilten Untersuchung über die Bestimmung des gesamten Koronarkreislaufes beim Hunde ist in zweien der angeführten drei Versuche, namentlich in einem, sehr deutlich ausgeprägt, daß mit Steigerung des Blutdruckes das Gesamtminutenvolumen zunächst zunimmt, um erst bei weiterer Steigerung zu fallen, während das periphere Minutenvolum bis zu einer bestimmten Druckhöhe unverändert bleibt.

auch noch eine Verbesserung der Leistung, die Frequenzsteigerung ging dabei aber sehr rasch zurück. Noch stärkere Konzentrationen



Kurve 4. Wirkung von Coffein und Adrenalin. Versuch Nr. 52 am 19. Feber 1921. Rana temporaria, 62 g Gewicht. Tötung 11 h 30′, Durchströmung 11 h 50′, Leistungsmesser 5 ccm. Man sieht die stärkere Wirksamkeit des Adrenalins, nachdem die Leistung abgesunken war.

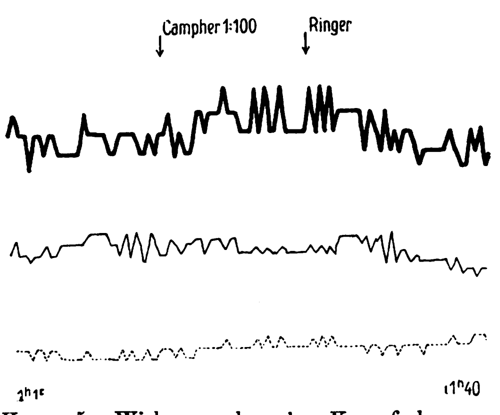
(Auftropfen von Adrenalin 1 : 1000 auf ein unter 1 : 10000 stehendes Herz) lähmten ausschließlich die Reizerzeugung. Die Frequenz sank rasch und beträchtlich ab, die einzelnen Kontraktionen waren aber kräftiger als normal, Pulsvolumina sehr hoch. Schließlich trat diastolischer Stillstand ein, währenddessen das Herz von Vorhof, Sinus und Kammer aus gut reizbar blieb. Die so ausgelösten Kontraktionen waren ebenfalls sehr kräftig. Der Stillstand machte spontan wieder kräftigen Pulsen geringer Frequenz Platz und langsam erholte sich das Herz wieder, wobei sich die Spülflüssigkeit durch Oxydation des Adrenalins rosa färbte (ein Versuch). Steigerung der Leistung des normalen Froschherzens gibt auch Boruttau (5) an.

4. Kampfer.

Verwendet wurde eine konzentrierte Lösung von Kampfer in Froschringer, die zum Versuch jeweils mit der entsprechenden Menge Ringerlösung verdünnt wurde. Die angegebenen Verhältniszahlen bedeuten diese Verdünnung.

In kleinen Konzentrationen (1 : 100) bewirkte Kampfer am normalen Herzen geringe Verbesserungen der Leistung durch Ansteigen

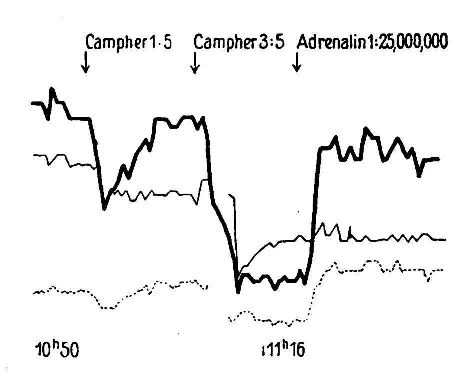
des Pulsvolums. Die Frequenz war nicht beeinflußt. Auswaschen setzte Leistung und Pulsvolum wieder herab. Erneute Kampferzufuhr nach dem Auswaschen steigerte Leistung und Pulvolum neuerdings (ein Versuch).



Kurve 5. Wirkung schwacher Kampferkonzentrationen. Versuch Nr. 177 am 24. November 1921. Rana temporaria, 32 g Gewicht. Tötung 1h 00′, Durchströmung 1h 10′.

Die Konzentration von 1 : 50 zeigte meist noch eine vorübergehende Verbesserung der Leistung nach vorhergehender Abnahme. Die Frequenz war dabei herabgesetzt, stieg dann aber während der Verbesserung wieder an, in einem Falle über die Norm (drei Versuche).

Auf Eintritt noch stärkerer Konzentrationen 1 zu 25 bis 1 : 5 ins Herz erfolgte rasches erhebliches Absinken der Leistung und des Pulsvolums, meist auch der Frequenz, hierauf relativ rasch spontane Erholung bis zur Norm, oder bei den stärkeren Konzentrationen darunter (vier Versuche). Noch stärkere Konzentrationen bis 1 : 1 drückten die Leistung noch mehr herab. Diese blieb dann lange auf dem erreichten niedrigen Niveau. Spontanerholung trat zwar auch, aber sehr langsam, ein (vier Versuche, s. Kurve 6).

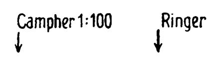


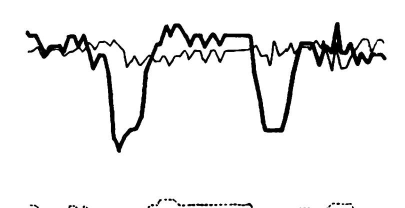
Kurve 6. Wirkung stärkerer Kampferkonzentrationen und Beeinflussung durch Adrenalin. Versuch Nr. 155 am 17. Oktober 1921. Rana temporaria, 28 g Gewicht. Tötung 10h 35′, Durchströmung 10h 50′.

Mit schwächeren Konzentrationen primär geschädigte Herzen zeigten beim Auswaschen dieselben Erscheinungen wie auf den Eintritt der Kampferlösung: Leistung, Pulsvolum, oft Frequenz sanken wieder ab, meist etwas weniger als nach dem Eintritt der Kampferlösung, um sich dann, meist auch etwas rascher, wieder zur Norm zu erheben (sechs Versuche). Be-

sonders schön sah ich diese Erscheinung an einem unter erhöhter Überlastung (55 cm) schlagenden Herzen (s. Kurve 7).

In einem Versuch, bei dem das Herz spontan Extrasystolen aufwies, wurden dieselben durch Kampfer 1 : 50 vorübergehend beseitigt. Auswaschen der Kampferlösung hatte den gleichen Effekt. Nachdem die Extrasystolen dann wieder aufgetreten waren, wurden sie durch Kampfer 1 : 25 neuerlich behoben.





Kurve 7. Wirkung von Kampfer an einem gegen 55 cm Überlastung arbeitenden Herzen. Kurvenausschnitt. Versuch Nr. 182 am 26. November 1921. Rana temporaria, 33 g Gewicht. Tötung 3^h 15′, Durchströmung 3^h 25′.

Versuche über die Leistung des isolierten Froschherzens unter dem Einfluß von Kampfer habe ich in der Literatur nicht auffinden können. In der Zusammenstellung von Winterberg (29) und v. d. Velden (27) wird solcher Versuche nicht Erwähnung getan. Über die herzschädigende Wirkung großer Kampfergaben bestehen derzeit keine Meinungsverschiedenheiten. Strittig ist nur, ob dem Kampfer in kleinen Mengen eine die Herzaktion fördernde Wirkung zukommt. Was in der Literatur hierüber mitgeteilt ist, bezieht sich allem Anschein nach nur auf antagonistische Versuche und soll weiter unten Erwähnung finden. Mit Rücksicht darauf aber, daß aus ihnen, namentlich aus den Versuchen von Böhme (4) am durch Chloralhydrat stillgestellten Herzen gefolgert wurde, daß der Kampfer imstande sei, »die erlöschende Reizerzeugung wieder zu beleben« (Meyer und Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie), sei schon hier darauf hingewiesen, daß die von mir gelegentlich beobachtete, geringe Verbesserung der Leistung des normalen Froschherzens ohne Frequenzsteigerung, ja bei herabgesetzter Frequenz eintrat, so daß auf eine Förderung der Reizbildung nicht geschlossen werden kann. Nur in einem Versuche beobachtete ich bei einer Konzentration von 1 : 50 nach vorübergehender Leistungsminderung ein gleichzeitiges Indiehöhegehen von Leistung und Frequenz über die Norm. Die beobachteten Leistungssteigerungen durch kleine Kampfergaben könnten unter diesen Umständen als pos. inotrope Effekte gedeutet werden, ebenso aber können sie bei gleicher Ausgiebigkeit der Systole durch erhöhte Erschlaffung in der Diastole zustande gekommen sein, welch letzteres

mir in Anbetracht der Leistungsminderung durch halbwegs größere, aber immer noch sehr kleine Kampferdosen das Wahrscheinliche zu sein scheint.

Die Wertigkeit der Leistungssteigerung durch kleinste Kampfergaben scheint mir ähnlicher Ordnung zu sein, wie die der ebenfalls oft gesehenen, allerdings oft auch geleugneten Leistungssteigerung durch kleinste Alkoholgaben, nämlich die eines der eigentlichen negativen Wirkung gelegentlich vorangehenden positiven Vorschlags.

Angaben über die Wirkung anderer Stoffe auf die normale Leistung des Froschherzens finden sich im folgenden Kapitel.

IV. Pharmakologische Beeinflussung der Leistung geschädigter Herzen.

Die Wirkungslosigkeit der Digitalisstoffe an normalen Herzen, welche in auffallendem Widerspruch mit deren mächtiger therapeutischen Wirksamkeit steht und andererseits die mit Coffein und Adrenalin — nicht aber mit Kampfer — wieder gemachte Erfahrung, daß fördernde Wirkungen am Herzen besonders dann zum Ausdruck kommen, wenn es sich um »schlecht schlagende«, irgendwie geschädigte oder ermüdete Herzen handelt, veranlaßten Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflußbarkeit der durch verschiedenartige Schädigungen herabgesetzten Leistung des Froschherzens. Ich folgte damit dem Wege, welcher schon von Böhm (3), Böhme (4), Weitzäcker (28) und neuerdings von Fröhlich und Großmann (12) und Fröhlich und Pollak (13) für einzelne Fälle beschritten worden ist, versuchte jedoch in systematischer Weise durch die sukzessive Verwendung von schädigenden und fördernden Stoffen verschiedener Art Einblick in das Wesen der Leistungssteigerung zu gewinnen und so eine Gruppierung der die Leistung fördernden Stoffe nach der Art der Schädigung, welche sie zu beheben imstande sind, zu schaffen. Abgesehen von Herzen, deren Leistung spontan absank, wurden zu solchen Versuchen Herzen verwendet, deren Leistung durch folgende drei Gruppen von Schädigungen herabgesetzt war:

1. Durch Änderung der physikalischen Bedingungen, unter denen das Herz arbeitet, bedingte Schädigungen, d. h. erhöhte Anfangsspannung und erhöhte Überlastung.

2. Durch Änderung der Zusammensetzung der Spülflüssigkeit, bzw. des Ionengleichgewichts bedingte Schädigungen: Ca-Mangel, K-Überschuß bzw. K-Mangel und Ca-Überschuß.

3. Durch Gifte hervorgerufene Schädigungen, wobei wir zwischen jenen, die primär vorzüglich das spezielle Reizerzeugungs- und Lei-

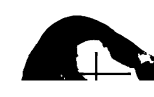
tungssystem angreifen — Chloralhydrat, und im Anschluß daran Alkohol — und den vorzugsweise muskulär angreifenden Substanzen — Phosphor, Arsen und Chloramin — unterschieden haben. Dabei halten wir uns jedoch gegenwärtig, daß eine reine, isolierte Wirkung auf die Reizerzeugung ebensowenig gesetzt werden kann, wie eine rein muskuläre Wirkung. In eine besondere Gruppe stellen wir den Kampfer und das Chinin zusammen, welche quoad Wirksamkeit zwischen beiden Gruppen zu stehen scheinen und als gemeinsames Merkmal die Behebbarkeit der durch sie hervorgerufenen Schädigung durch Digitalisstoffe darbieten.

Technik der antagonistischen Versuche.

Das Herz wurde zuerst so lange beobachtet, bis sich seine Leistung auf ein konstantes Niveau eingestellt hatte. Hierauf wurde bei den Versuchen mit geänderten Druckverhältnissen die Anfangsspannung, bzw. die Überlastung so lange erhöht, bis eine deutliche Abnahme der Leistung zu konstatieren war. Dann wurde die Arzneilösung zum Einfließen gebracht. Der Änderungsgrad in der Zusammensetzung der Nährlösung, sowie die Konzentration der eine Leistungsminderung bedingenden Gifte wurde auf Grund von Vorversuchen so gewählt, daß eine länger dauernde, nicht rasch zum Stillstand führende Schädigung und andererseits keine Spontanerholung zu erwarten war. Erst nachdem die Leistung beträchtlich abgesunken war, wurde das zu prüfende Pharmakon zugesetzt.

Dieses war entweder gelöst in einer analog der vergifteten zusammengesetzten Nährlösung in dem zweiten Zuflußgefäß enthalten oder wurde, wenn das in kleinen Mengen Flüssigkeit möglich war, der vergifteten Nährlösung direkt zugesetzt und mit ihr rasch vermischt. Stand das Herz schon still oder arbeitete es so schlecht, daß man Stillstand befürchten mußte, ehe die Arzneilösung die Zuleitung passiert haben konnte, so kam die epikardiale Applikation stärkerer Konzentrationen durch Auftropfen einer entsprechenden Lösung oder die Injektion mittels einer durch den Zuleitungsschlauch in die Einflußkanüle vorgeführte Nadel direkt ins Herz zur Anwendung. Immer wirkte das schädigende Agens während der ganzen Dauer des Versuches in gleicher Stärke ein!

Die Deutung der erzielten Kurven war oft dadurch erschwert, daß wir relativ wenig Schädigungen fanden, deren Verlauf mit absoluter Sicherheit hätte vorausgesagt werden können. Viele derselben gestatteten an sich große Schwankungen der Leistung, so daß erst aus einer größeren Anzahl von Versuchen auf Grund der Regelmäßig-



keit der nach Anwendung des untersuchten Stoffes auftretenden Änderung ein endgültiger Schluß gezogen werden konnte.

1. Änderung der physikalischen Bedingungen.

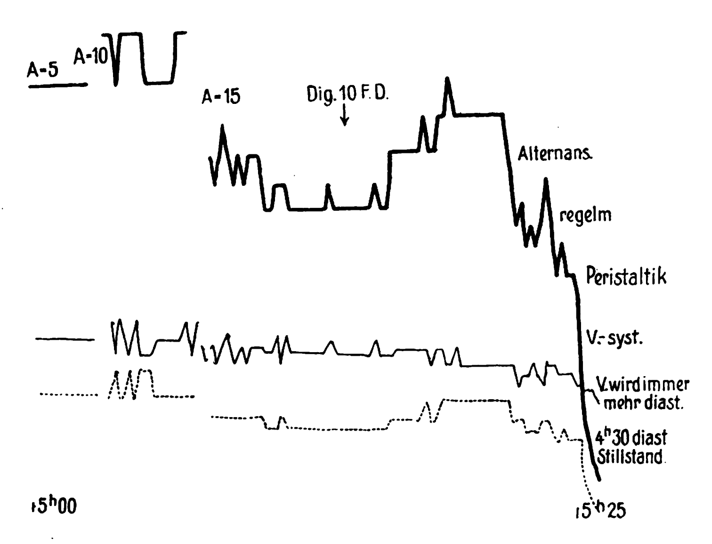
a) Erhöhte Anfangsspannung.

Entsprechend den allgemein bekannten Eigenschaften des Herzmuskels zeigte sich auch bei der von uns verwendeten Versuchsanordnung das folgende: Setzt man an einem unter geringer Anfangsspannung (1 cm) arbeitenden Herzen die Anfangsspannung stufenweise bei gleichbleibender Überlastung hinauf, so tritt zuerst eine Vergrößerung des Pulsvolums und damit der Leistung ein. Diese Vergrößerung ist anfangs zwischen 1 und 4 cm, beträchtlich später nimmt sie kontinuierlich ab. Zuletzt kommt man an einen Punkt, von dem an eine weitere Erhöhung von keiner Steigerung der Leistung mehr gefolgt ist. Geht man noch weiter, so kommt man an einen zweiten Punkt, von dem an Leistung und Pulsvolum sinken. Die Leistung bleibt dann eine kurze Zeit auf dem erniedrigten Niveau, um dann rasch noch weiter zu fallen. Rasche, noch stärkere Erhöhung der Anfangsspannung führt diastolischen Stillstand plötzlich oder nach sehr raschem Absinken der Leistung herbei. Der Punkt, von dem an eine weitere Steigerung der Anfangsspannung von keiner Steigerung der Leistung mehr begleitet war, lag für verschiedene Herzen verschieden hoch: 5—10 cm; der Punkt, von dem an Absinken der Leistung erfolgte zwischen 8 und 20 cm. Die größten derart erhaltenen Minutenvolumina bewegten sich zwischen 10 und 12 ccm, die größten Pulsvolumina zwischen 0,20—0,30 ccm. Eine auch mäßig erhöhte Anfangsspannung wird von den Herzen nicht durch längere Zeit ohne Schädigung ertragen. Ich sah ein Herz bei 8 cm Anfangsspannung mit unveränderter Leistung $1\,{}^1/_2$ Stunden schlagen, dann in seiner Leistung abnehmen und nach 4 Stunden stillstehen. Der Versuch mit 4 cm Anfangsspannung fiel aus der Reihe. Es handelte sich bei diesem um ein schlecht schlagendes Herz, dessen Leistung von anfang an abnahm. Es kam gleichfalls nach 4 Stunden zum Stillstand. Ein Herz unter 2 cm Anfangsspannung schlug durch 4 Stunden sehr gut, nur traten später Gruppen auf, die die Leistung etwas herabsetzten. Schließlich erfolgte bei noch guter Leistung plötzlich Stillstand durch Versagen der Reizbildung. Das Herz war mechanisch noch gut erregbar und führte auf Reize noch kräftige Kontraktionen aus, hätte also ohne diesen Zwischenfall sicher noch längere Zeit ein gutes Minutenvolum fördern können. Bei 1 cm Anfangsspannung sah ich ein Herz durch 6 Stunden mit gleichblei-

bender und dann langsam absinkender Leistung 9 Stunden arbeiten. Diese Versuchsreihe wurde an gleich großen, 28 g schweren Fröschen in rascher Aufeinanderfolge ausgeführt, wurde jedoch wegen der langen Dauer derartiger Versuche und deshalb, weil ich ja über genügend Versuche mit 3 cm Anfangsspannung verfügte, die ein Gleichbleiben der Leistung für 3—4 Stunden zeigten, nicht mit den im Ergebnis unbefriedigenden Anfangsspannungen 2 cm und 4 cm wiederholt.

Zu den antagonistischen Versuchen wurde die Anfangsspannung stufenweise so lange erhöht, bis die Leistung gerade abzusinken begann. Dann wurde das Arzneimittel beigegeben.

Digitalis (Kurve 8) bewirkte in fünf Versuchen Erhöhung der Leistung durch Zunahme des Pulsvolums. Die Frequenz war während

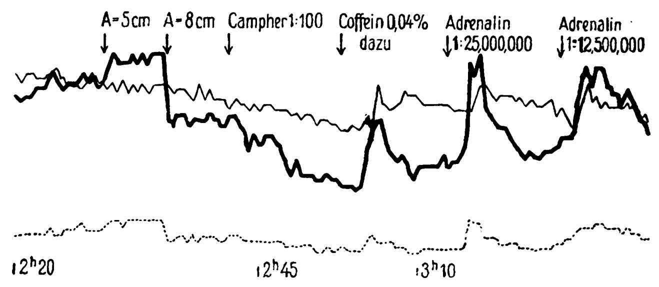


Kurve 8. Digitalis bei erhöhter Anfangsspannung. Versuch Nr. 118 am 11. Juni 1921. Rana temporaria, 28 g Gewicht. Tötung $4^h\ 40'$, Durchströmung $4^h\ 55'$.

der Dauer der vorübergehenden Besserung meist unbeeinflußt, sank dann aber später ab. Die erwähnten Verbesserungen waren aber nur während relativ kurzer Zeit nach Eintritt der Schädigung zu erreichen, in späteren Stadien ließ sich keine Besserung mehr erzielen. Die verwendete Digitalismenge betrug 10 FD. auf 25 ccm Ringer. Die Leisterungssteigerung stimmt mit den Ergebnissen Pietrkowskis (19) überein, der eine Sensibilisierung der Ventrikelmuskulatur für Digitalis durch Vorhofsdehnung beobachtet hat.



Kampfer bewirkte keine Verbesserung der Leistung (ein Versuch, s. Kurve 9).



Kurve 9. Wirkung von Kampfer, Coffein und Adrenalin auf die durch erhöhte Anfangsspannung geschädigte Leistung. Versuch Nr. 158 am 19. X. 1921. Rana temporaria, 27 g Gewicht. Tötung 2 h 05′, Durchströmung 2 h 10′.

Coffein erhöhte deutlich Leistung, Frequenz und Pulsvolum. Konzentration: 0,04 %. Die am normalen Herzen durch die Frequenzsteigerung bedingte Abnahme des Pulsvolums tritt hier nicht in Erscheinung, da die Höhe der Anfangsspannung auch bei sehr geringer Anfüllungszeit genügt, den Vorhof ganz zu entfalten (ein Versuch, s. Kurve 7).

Adrenalin wirkte ganz analog dem Coffein. Konzentrationen: 1 : 12000000 und 25000000 (ein Versuch, s. Kurve 9).

b) Erhöhte Überlastung.

Akute stufenweise Erhöhung der Überlastung wird von relativ vielen Herzen gut vertragen und es erfolgt ein Absinken des Minutenvolums erst bei Werten über 50 cm H_2O (zwei Versuche). Manche Herzen zeigten bei Zunahme der Überlastung eine Steigerung des Pulsvolums bei unveränderter Frequenz, solche können sogar bei fortschreitender Erhöhung der Überlastung in der Leistungssteigerung fortfahren (zwei Versuche). Schließlich wird aber bei allen Herzen ein Punkt erreicht, von dem an die Leistung bei weiterer Steigerung der Überlastung kontinuierlich absinkt. In sieben Versuchen bei 40 cm H_2O, in drei Versuchen lag er über 60 cm H_2O.

Digitalis bewirkte in einem Versuch sehr geringe Verbesserung der Leistung durch Ansteigen des Pulsvolums (15 FD. in 25 ccm Ringer). In drei weiteren Versuchen jedoch konnte mit der gleichen und mit größeren Digitalis- bzw. Strophanthindosen keine Besserung erzielt werden.

Kampfer. Eine einwandfreie Verbesserung durch Kampfer, selbst in dem geringen Ausmaße wie am normalen Herzen, konnte in

drei Versuchen nicht festgestellt werden. Ja Konzentrationen, die an normalen Herzen noch eine Besserung bedingten, schädigten hier schon deutlich. Besonders schön konnte an einem unter 55 cm Überlastung schlagendem Herzen das Wiederauftreten der spontan reversiblen Schädigung durch das Auswaschen gezeigt werden (siehe Kurve 7, S. 81). Verwendete Kampferkonzentrationen 1 : 250, 1 : 100, 1 : 25 der konzentrierten Lösung in Ringer.

Coffein bewirkte Leistungssteigerung wie am normalen Herzen, das Pulsvolum war dabei jedoch weniger deutlich herabgesetzt, ja erhöht (vier Versuche).

Adrenalin wirkte analog dem Coffein. Konzentrationen: 1 : 25000000, 1 : 1000000 (drei Versuche). Das schon stillgestellte Herz wird nicht immer, jedoch meist zu neuem Schlagen gebracht.

Alle erzielten Verbesserungen sind nicht andauernd, am längsten währte die durch Adrenalin bewirkte (in einem Falle 2 Stunden).

2. Änderung des Ionengleichgewichts in der Spülflüssigkeit.

a) Ca-Mangel.

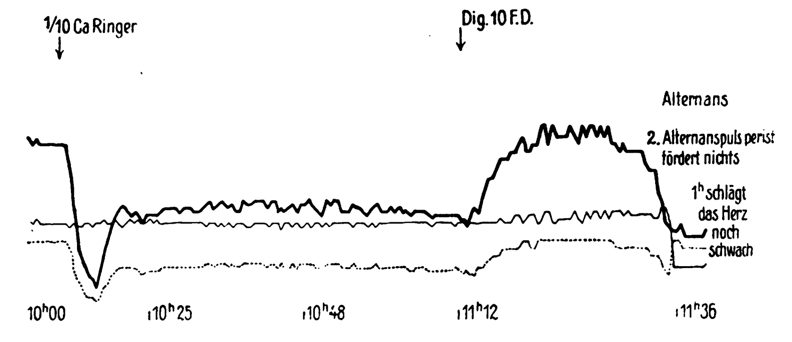
Wie bekannt, bringt Ca-freie Ringerlösung das Herz unter rascher Abnahme der Pulsvolumina zum diastolischen Stillstand. $^1/_{20}$ des normalen Ca-Gehaltes schädigte in unserer Versuchsanordnung schon so schwer, daß von einer Förderung kaum mehr gesprochen werden konnte. $^1/_{10}$ des normalen Ca-Gehaltes erwies sich als die für unseren Zweck geeignete Konzentration. Auf Eintritt einer solchen Lösung nimmt die Leistung und das Pulsvolumen sehr rasch ab. Das Herz erscheint diastolisch. Die Frequenz ist meist unbeeinflußt. Nach einiger Zeit tritt teilweise Erholung ein. Das Pulsvolum und damit die Leistung steigen wieder etwas an, um jetzt lange Zeit unverändert zu bleiben. Die Systolen sind unvollkommen, der Kontraktionsablauf erscheint verlangsamt.

Digitalis. Durch Digitalisstoffe ließen sich an solchen Herzen sehr schöne Verbesserungen der Leistung demonstrieren. Leistung und Pulsvolum stiegen langsam um recht ansehnliche Beträge an, die Frequenz blieb während der Dauer der Besserung in zwei Fällen unbeeinflußt, in einem Fall nahm sie langsam ab, in einem stieg sie etwas an (vier Versuche, Konzentrationen 5, 7 und 10 FD. auf 25 cm Ringer, s. Kurve 10).

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Resultaten von O. Löwi (18), Weitzäcker (28) und mit den klinischen Erfahrungen, welche bei Singer (21) zusammengestellt sind.

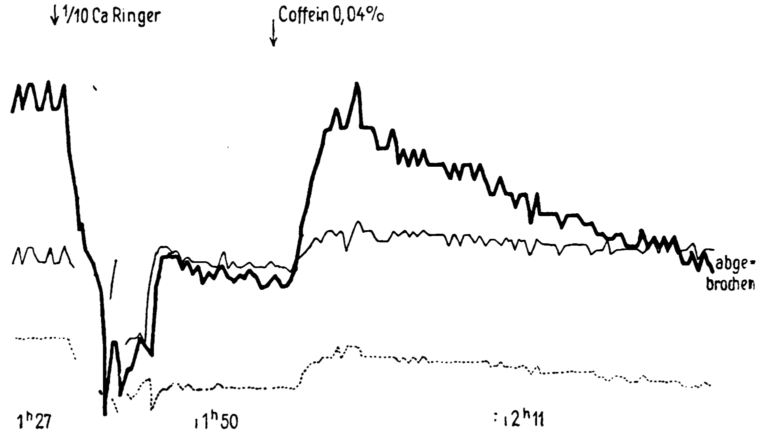


Kampfer bewirkte in zwei Versuchen in Konzentrationen 1 : 25, aber auch bei äußerer Applikation der konzentrierten Lösung keine Besserung der Leistung.



Kurve 10. Wirkung von Digitalis an einem durch $CaCl_2$-Mangel geschädigten Herzen. Versuch Nr. 136 am 22. Juni 1921. Rana temporaria, 20 g Gewicht. Tötung $9^h 45'$, Durchströmung $10^h 00'$.

Adrenalin und Coffein 1 : 25 000 000 bzw. 0,04 % bewirkten Zunahme der Leistung, Frequenz und des Pulsvolums. Der Steigerung des Pulsvolums ging keine Abnahme voraus (je ein Versuch, s. Kurve 11).



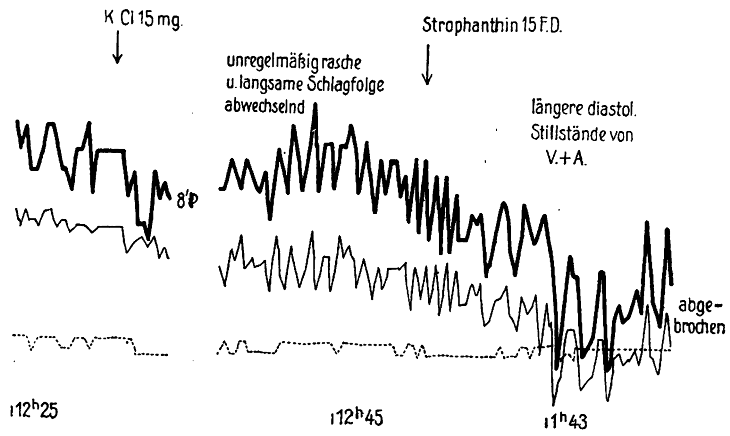
Kurve 11. Wirkung von Coffein beim $CaCl_2$-Mangel. Versuch Nr. 137 am 22. Juni 1921. Rana temporaria, 20 g Gewicht. Tötung $1^h 05'$, Durchströmung $1^h 20'$.

b) K-Überschuß.

Es war zu vermuten, daß durch Überwiegen von Kalium in der Nährlösung dieselben Erscheinungen zu erzielen wären, wie durch

Entziehung von Ca. Dies konnte jedoch nicht beobachtet werden. Geringe Erhöhung der Kaliumkonzentration — 8—10 mg KCL : 25 ccm Ringer — bewirkte wohl, aber nicht immer (in vier von sechs Versuchen), Absinken der Leistung und der Frequenz. Hierbei war das Pulsvolum in drei Fällen deutlich erhöht, in einem Fall sehr mäßig herabgesetzt. Die Regelmäßigkeit der Schlagfolge wird auch schon von diesen kleinen Überschüssen etwas beeinträchtigt. Überleitungsstörungen, Ausfall von Pulsen. Im günstigen Falle stellt sich das Kaliherz auf ein niedriges Leistungsniveau ein, doch kommt plötzliche Erholung, wie auch starkes Absinken und diastolischer Stillstand vor. Nach größeren Gaben kommt es gleich auf Eintritt der Kalilösung zu einer schweren Schädigung. Längere Stillstände, eventuell bei schlagendem Vorhof. Das Herz erholt sich jedoch meist spontan. Es folgt nun ein Stadium, in dem Dissoziation, geordnete frequente Schlagfolge und längere Stillstände fast regelmäßig abwechseln. Das Pulsvolumen ist relativ gut. Häufig ist Alternans, oft auch ein geringer peristaltischer Charakter der Kontraktionen zu beobachten. Auch eine Art von Block zwischen Herzbasis und Spitze kommt vor.

Durch Digitalisstoffe konnte weder eine Verbesserung der Leistung, noch eine Regularisierung der Schlagfolge erzielt werden. Verwendet wurde Strophanthin 1,5—20 FD., Helleborein und Konvallamarin 7 bzw. 6, und 12 Froschdosen in 25 ccm Ringer (fünf Versuche, s. Kurve 12).



Kurve 12. Wirkung von Kaliumüberschuß. Versuch Nr. 90 am 23. Mai 1921. Rana temporaria, 33 g Gewicht. Tötung $12^h 00'$, Durchströmung $12^h 15'$.

Kampfer bewirkte keine Verbesserung (ein Versuch, Konzentrationen 1 : 25, 2 : 25).

Coffein behob ganz oder teilweise die Rhythmusstörungen, steigerte dadurch die Frequenz, und da sich das Pulsvolum wenig ändert, die Leistung (zwei Versuche).

Adrenalin steigerte Leistung, Frequenz und Pulsvolum (Konzentration 1 : 25000000, ein Versuch).

c) Ca-Überschuß.

$CaCl_2$ bewirkte in einem Versuch in einer Gabe von 12 mg auf 25 ccm Ringer deutlichen Anstieg der Leistung durch Vergrößerung des Pulsvolums, während die Frequenz wenig abnahm. Größere Dosen, 30—50 mg auf 25 ccm, riefen in sechs Versuchen einen bezüglich der Überleitungsstörungen und des Verhaltens der Frequenz der KCl-Vergiftung ähnlichen Zustand hervor, der hier noch mit gehäuftem Auftreten von Extrasystolen, systolischen Perioden, ausgesprochen peristaltischen Kontraktionen und längeren, teils systolischen, teils diastolischen Stillständen kombiniert war. Das Pulsvolum der überhaupt fördernden Kontraktionen ist ein gutes, meist gegen die Norm erhöhtes. Das stimmt im ganzen mit den bekannten Erfahrungen überein (s. Winterberg, a. a. O.).

Digitalisstoffe führten in zwei Versuchen zu keiner Besserung des Zustandes. 30 bzw. 50 FD. Strophanthin.

Kampfer in zwei Versuchen in Konzentrationen 1 : 25 bzw. 2 : 25 keine Besserung. In einem Versuch nach vorausgegangener Verschlechterung geringe Verbesserung, die aber bei der Unregelmäßigkeit des Ca-Herzens nicht mit Sicherheit auf Kampferwirkung bezogen werden kann.

Coffein behob in zwei Versuchen in der Konzentration 0,04% die Rhythmusstörungen teilweise. Anfänglich nahm der systolische Charakter der Kontraktionen noch etwas zu, dann brachen fördernde Pulse durch, das Pulsvolum war niedriger als vor der Coffeinanwendung, die Leistung mäßig erhöht. Die Wirkung dauerte nicht lange.

Adrenalin wirkte in zwei Versuchen analog dem Coffein. Konzentration 1 : 1000000 und 1 : 2,500000. Die durch Adrenalin erzielte Besserung war viel anhaltender, die Rhythmusstörungen verschwanden jedoch auch hier nicht vollkommen.

d) K-Mangel.

Schließlich wurden zwei Versuche mit auf $^1/_{25}$ bzw. $^1/_5$ seines normalen KCl-Gehaltes gebrachtem Ringer gemacht. Die dabei be-

obachteten Erscheinungen waren dieselben, nur weniger stürmisch, wie die durch Ca-Überschuß bedingten, die therapeutische Beeinflußbarkeit war die gleiche.

3. Giftwirkungen.

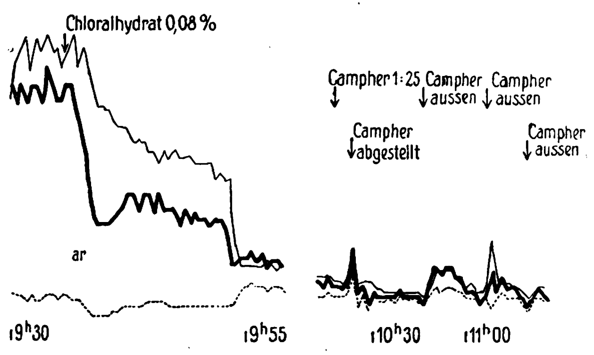
A. Primär die Reizerzeugung schädigende Stoffe.

a) Chloralhydrat.

Es bewirkte in Konzentrationen von 0,04—0,08% langsames Absinken der Leistung. Das Pulsvolum stieg entsprechend der regelmäßig zu beobachtenden Verlangsamung der Schlagfolge anfänglich an und begann erst viel später abzunehmen. Häufig war Ausfall einzelner Pulse und Gruppenbildung, auch kamen, besonders bei etwas größeren Gaben, plötzliche Stillstände vor. Im großen und ganzen das von Böhme (4) beschriebene Bild.

Digitalis. 15 FD. in 25 ccm Ringer bewirkte in einem Versuch keine Besserung. An einem schon stillgestellten Herzen, dem 1500 FD. Strophanthin injiziert wurden, sah ich durch etwa 30 Sekunden arhythmische, zum Teil fördernde, sehr rasch verlaufende Kontraktionen auftreten. Dann blieb das Herz systolisch stehen.

Kampfer. Kleine Gaben 1 : 100 waren in zwei Versuchen unwirksam, etwas größere (1 : 50, 1 : 32, 1 : 25), in drei Versuchen unwirksam, in einem Versuch bewirkte 1 : 25 sehr kurzdauernde Verbesserung der Leistung durch Ansteigen von Pulsvolum und Frequenz um nicht sehr große Beträge. Der Versuch, diese Besserung nach dem Vorgang von Böhme (4) zu einer dauernden zu gestalten, indem die Kampferlösung sofort durch frischen Ringer ersetzt wurde, hatte keinen Erfolg. In größeren Dosen schädigte der Kampfer wie am

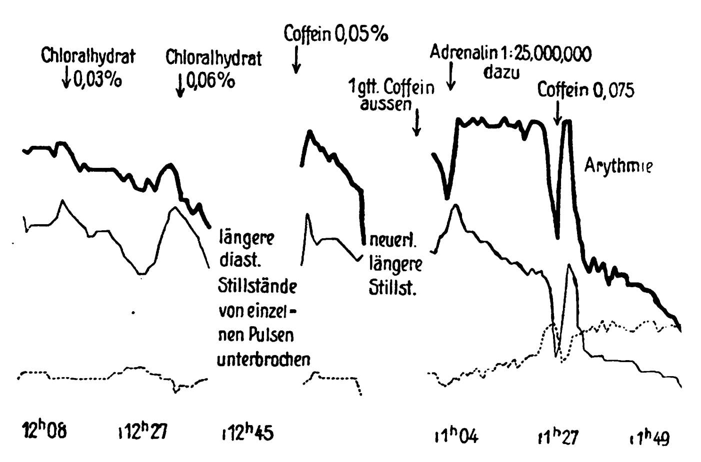


Kurve 13. Wirkung von Kampfer auf das Chloralherz. Versuch Nr. 210 am 15. Dezember 1921. Rana temporaria, 35 g Gewicht. Tötung $3^h 00'$, Durchströmung $3^h 10'$.

normalen Herzen. Durch äußere Anwendung konzentrierten Kampferringers konnte in zwei Versuchen geringes Ansteigen der Leistung, Frequenz und des Pulsvolums erzielt werden, in einem weiteren Falle war es angedeutet. So lange und bedeutende Besserungen aber, wie sie Böhme (4) beschreibt, wurden nicht erhalten, wiewohl die verwendeten Konzentrationen mit denen Böhmes (4) übereinstimmten. Am stillstehenden Chloralhydratherzen war äußere Anwendung von Kampfer in einem Fall von zwei Pulsen gefolgt, in einem zweiten Versuch traten einige, wenig fördernde Kontraktionen auf. Zur Wirkung von Kampfer auf das Chloralhydratherz siehe Kurve 13.

Coffein. Zunahme von Leistung, Frequenz und Pulsvolum in allen der drei angestellten Versuche. Angewendete Konzentrationen 0,04—0,07 %. Das durch Chloralhydrat stillgestellte Herz wurde durch Coffein prompt zu neuem Schlagen veranlaßt. Nach einiger Zeit erfolgte jedoch neuerlicher Stillstand, der durch abermalige Coffeinzufuhr nochmals zu beheben war (Kurve 14).

Adrenalin wirkte ebenso wie Coffein. Konzentration 1 : 25000000 (ein Versuch, s. Kurve 14).



Kurve 14. Wirkung von Coffein und Adrenalin am Chloralherzen. Versuch Nr. 60 am 2. Feber 1921. Rana temporaria, 36 g Gewicht. Tötung 11^{h} 50′, Durchströmung 12^{h} 05′, Leistungsmesser 5 ccm.

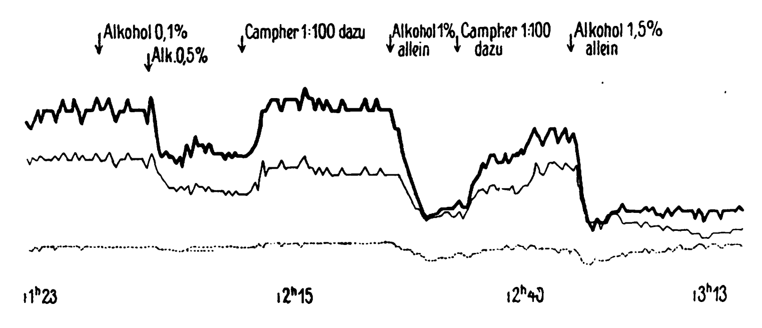
b) Alkohol.

Im Anschluß daran wurde auch die Schädigung durch Alkohol versucht. Dieser war in drei Versuchen in Konzentrationen 0,1 bis 0,5 % unwirksam. In zwei Versuchen Schädigung durch Frequenzminderung, die in einem der beiden Versuche jedoch nur vorüber-

gehend war. 1,0% bewirkte regelmäßig Herabsetzung der Leistung, die in drei von fünf Versuchen zunächst durch Minderung des Pulsvolums bedingt war, in zwei Versuchen war auch die Frequenz herabgesetzt.

Digitalis. 15 FD. Strophanthin waren in zwei Versuchen von keiner Verbesserung der Leistung gefolgt.

Kampfer. In einem Fall sehr schön und mehrmals hintereinander deutliche Leistungssteigerung durch Zunahme der Frequenz und des Pulsvolums, in zwei Versuchen durch Erhöhung des Pulsvolums, in einem Versuch war Kampfer unwirksam (s. Kurve 15).



Kurve 15. Wirkung des Kampfers am durch Alkohol geschädigten Herzen. Versuch Nr. 206 am 12. Dezember 1921. Rana temporaria, 22 g Gewicht. Tötung 1h 40′, Durchströmung 1h 50′.

Coffein. Steigerung von Leistung, Frequenz und Pulsvolum (zwei Versuche).

B. Kampfer-Chinin.

a) Kampfer.

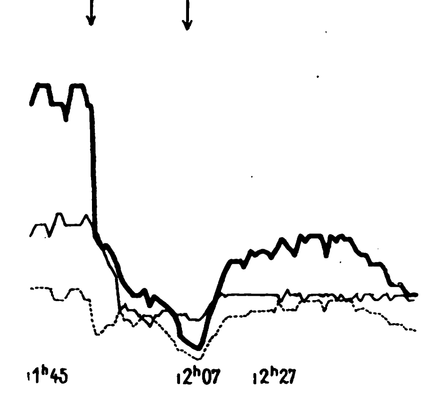
Über die Wirkungsweise des Kampfers auf das normale Herz ist S. 79 gesprochen worden. Das Herz wurde durch Kampferkonzentrationen, die eine Spontanerholung für längere Zeit ausschlossen — 1:5 bis 1:1 der konzentrierten Lösung —, auf ein niedriges Leistungsniveau gebracht.

Digitalis bewirkte prompte Verbesserung der Leistung durch Vergrößerung des Pulsvolums (zwei Versuche, s. Kurve 16).

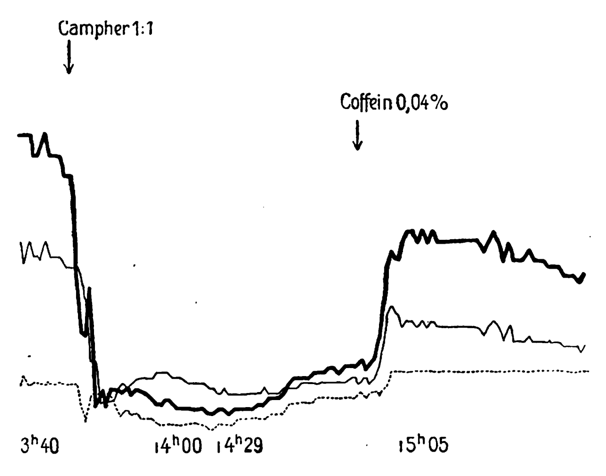
Coffein erhöhte Leistung, Frequenz und Pulsvolumen, letzteres ohne vorausgehende Abnahme (drei Versuche, s. Kurve 17).

Adrenalin hatte dieselbe Wirkung wie Coffein (ein Versuch).





Kurve 16. Beeinflussung der Kampfervergiftung durch Digitalis. Versuch Nr. 131 am 19. Juni 1921. Rana temporaria, 27 g Gewicht. Tötung 1h 30′, Durchströmung 1h 40′.



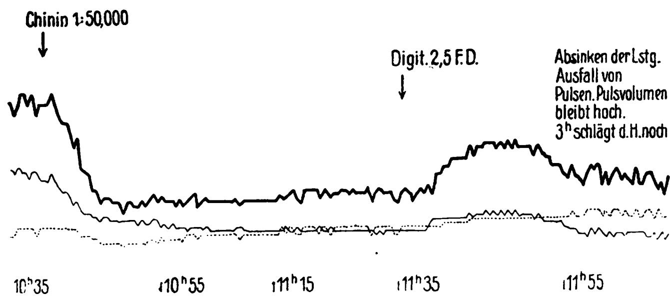
Kurve 17. Beeinflussung der Kampfervergiftung durch Coffein. Versuch Nr. 132 am 19 Juni 1921. Rana temporaria, 27 g Gewicht. Tötung 3h 25′, Durchströmung 3h 35′.

b) Chinin.

Chinin bewirkte in der Konzentration 1 : 50000 rasches Absinken der Leistung und des Pulsvolums, fast immer auch der Frequenz. Das Herz erscheint diastolisch, das Restvolum ist bedeutend erhöht. Stärkere Konzentrationen schädigten schon zu schwer, schwächere schädigten gleichfalls noch, wurden jedoch nicht eingehender untersucht. Das durch nicht zu starke Konzentrationen geschädigte

Herz stellt sich auf ein konstantes, niedriges Leistungsniveau ein. Es wurden also auch in dieser Anordnung die von Santesson (20) erhobenen Befunde bestätigt.

Digitalis bewirkte dann Steigerung der Leistung durch Ansteigen des Pulsvolums, wobei die Frequenz sich nicht änderte oder unbedeutend anstieg. 2,5—15 FD. Digitalis und 15 FD. Strophanthin (sechs Versuche, s. Kurve 18).



Kurve 18. Wirkung von Digitalis am durch Chinin geschädigten Herzen. Versuch Nr. 126 am 17. Juni 1921. Rana temporaria, 25 g Gewicht. Tötung 10^h 15′, Durchströmung 10^h 30′.

Coffein steigerte die Leistung und die Frequenz, in einem Versuch an einem nur schwach geschädigten Herzen war dabei das Pulsvolumen herabgesetzt, in einem zweiten an einem stärker geschädigten Herzen deutlich erhöht. Konzentration 0,04 %.

Adrenalin wirkte wie Coffein. Konzentration 1 : 25000000 (ein Versuch).

Kampfer war in fünf Versuchen in Konzentrationen von 1 : 100 bis 1 : 5 nicht imstande, eine Besserung herbeizuführen. Hierbei schädigten stärkere Konzentrationen analog der Wirkung am normalen Herzen.

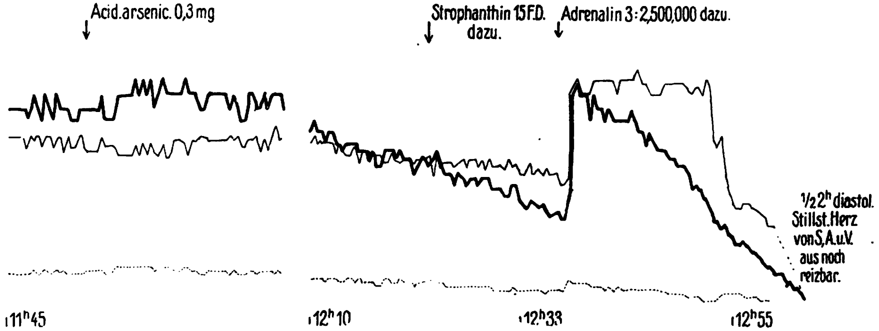
C. Vorzugsweise muskulär angreifende Gifte.

a) Arsenige Säure.

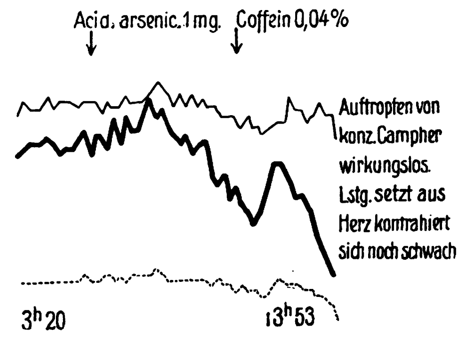
Verwendet wurde eine analog der Fowlerschen Lösung, jedoch mit Na_2CO_3 und ohne Alkohol hergestellte Lösung von arseniger Säure in Ringer. Kleinere Gaben davon bewirkten in sieben von acht Versuchen zuerst geringes Ansteigen der Leistung, bedingt durch geringe Zunahme der Frequenz, wobei in vier Fällen auch das Pulsvolumen etwas erhöht war. Diese Verbesserungen sind nicht sehr beträchtlich und fallen noch in die normale Schwankungsbreite, man wird sie jedoch ihres regelmäßigen Auftretens wegen wohl auf Arsen-

wirkung beziehen müssen. Die anfängliche Verbesserung macht dann einer je nach der verwendeten Konzentration rascheren oder langsameren Abnahme der Leistung Platz, bedingt durch Sinken des Pulsvolums, ohne daß sich die Frequenz wesentlich mehr ändert. Verwendete Dosen 0,3—5,0 mg Acidum arsenicosum auf 25 ccm Ringer. Bei den größeren Gaben erfolgte das Absinken der Leistung meist so rasch, daß ich mit therapeutischen Eingriffen nicht mehr zurecht kam. Schließlich erfolgte diastolischer Stillstand, wobei durch mechanische Reize noch Kontraktionen, ja ganze Serien solcher ausgelöst werden konnten.

Digitalis war nicht imstande, eine Besserung der Leistung hervorzurufen. Es wurden sieben Versuche mit 10—15 FD. Digitalis und 15 und einmal 150 FD. Strophanthin ausgeführt (s. Kurve 19).



Kurve 19. Wirkung von Strophanthin und Adrenalin an einem durch arsenige Säure geschädigten Herzen. Versuch Nr. 196 am 7. Dezember 1921. Rana temporaria, 26 g Gewicht. Tötung 2^h 30′, Durchströmung 2^h 40′.



Kurve 20. Wirkung von Coffein an einem durch arsenige Säure geschädigten Herzen. Versuch Nr. 161 am 21. Oktober 1921. Rana temporaria, 26 g Gewicht. Tötung 3^h 05′, Durchströmung 3^h 15′.

Kampfer bewirkte gleichfalls keine Besserung (zwei Versuche mit Konzentrationen 1 : 100 und 1 : 25).

Coffein bewirkte Ansteigen von Leistung, Frequenz und Pulsvolumen, bei letzterem ohne vorangehende Abnahme. Auf das stillgestellte und noch mechanisch reizbare Herz war Auftropfen von 1 %iger Coffeinlösung unwirksam (drei Versuche, s. Kurve 20).

Adrenalin hatte die gleiche Wirkung wie Coffein (ein Versuch, Konzentration 1 : 25 000 000, s. Kurve 19). Verbesserung der Leistung Arsengeschädigter Froschherzen durch Adrenalin beobachtete schon Holzbach (14).

b) Phosphor.

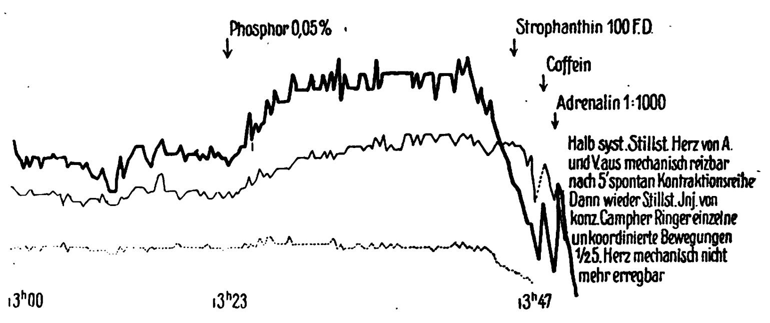
Verwendet wurde eine folgendermaßen hergestellte Phosphorlösung: eine unter Wasser abgewogene Menge gelben Phosphors wird in einer kleinen Menge Schwefelkohlenstoff gelöst und auf die zehnfache Menge pulverisierten Akaziengummis in einer Flasche aufgetropft. Nunmehr wird der Schwefelkohlenstoff im CO_2-Strom verjagt und das erhaltene wieder trockene Pulver in so viel Ringerlösung gelöst, daß die fertige Stammlösung 10% Gummi und 1% Phosphor enthält. Diese Stammlösung wurde zu den Versuchen 10—100fach verdünnt. Bei dieser Anwendungsweise des Phosphors wird seine Wirkung einigermaßen durch die Wirksamkeit der Gummilösung modifiziert. 1%ige Gummi-Ringerlösung allein verbesserte in einem Versuch die Leistung um 100%, das Pulsvolumen stieg mächtig, die Frequenz deutlich an. Ich sah auf Eintritt der Phosphorlösung in Konzentrationen von 0,1—1,5 Promill und 0,1—1,5% Gummi anfänglich, besonders in den stärkeren Konzentrationen, oft sehr beträchtliche Erhöhungen der Leistung und des Pulsvolums, meist auch der Frequenz, die bis zu einer Stunde andauerten und dann erst der schädigenden Wirkung des Phosphor Platz machten, die in gleicher Weise wie die beim Arsen beschriebene verlief. Versuche mit Ringer, der 24 Stunden mit Phosphorschnitzeln geschüttelt worden war, ergaben keine brauchbaren Resultate. Es sei noch bemerkt, daß auch hier die beobachtete primäre Leistungssteigerung namentlich an vorher schlecht schlagenden Herzen deutlich war. Nachdem die anfängliche Leistungssteigerung einer Abnahme Platz gemacht hatte, wurden die antagonistischen Substanzen zugesetzt.

Digitalis erzielte keine Besserung. 50—350 FD. Strophanthin auf 25 ccm Ringer (vier Versuche, s. Kurve 21).

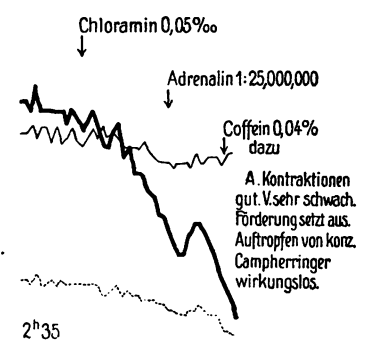
Kampfer hatte keine Verbesserung der Leistung zur Folge. Konzentrationen 1 : 250 bis 1 : 8. In einem Falle Frequenzsteigerung ohne Zunahme der Leistung.

Coffein und Adrenalin waren wie beim Arsen leistungsbessernd wirksam (ein Versuch, s. Kurve 21).

Chloramin schädigte in Konzentrationen von 0,05—0,1 Promill ebenso wie Arsen und Phosphor. Die therapeutische Beeinflußbarkeit war die gleiche (fünf Versuche, s. Kurve 22).



Kurve 21. Phosphorschädigung und ihre Beeinflussung durch Digitalis, Coffein und Adrenalin. Versuch Nr. 189 am 2. Dezember 1921. Rana temporaria, 27 g Gewicht. Tötung $2^h 45'$, Durchströmung $2^h 55'$.



Kurve 22. Wirkung von Adrenalin an einem durch Chloramin geschädigten Herzen. Versuch Nr. 162 am 24. Oktober 1921. Rana temporaria, 24 g Gewicht. Tötung $2^h 15'$, Durchströmung $2^h 30'$. Das nach dem Adrenalin gegebene Coffein ist, da die Schädigung schon zu weit vorgeschritten war, nicht mehr imstande eine Verbesserung der Leistung zu bewirken.

V. Zusammenfassung.

Die gewonnenen Versuchsergebnisse sind übersichtlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Hierzu sei darauf hingewiesen, daß es zur Beurteilung der Wirkungsweise nicht genügt, das Verhalten der Leistung, der Frequenz oder des Pulsvolums jedes für sich allein festzustellen. Besonders sei daran erinnert, daß auf positiv inotrope Effekte nur dann ein Schluß gezogen werden kann, wenn eine Änderung des Pulvolums für sich allein eintritt oder mit einer gleichsinnigen Änderung der Frequenz verbunden ist.

So sehen wir als Versuchsergebnisse bei der Wirkung der Digitalisstoffe am normalen Herzen eine Steigerung des Pulsvolums, die

jedoch, weil sie mit einer Frequenzminderung einhergeht, nicht als Ausdruck einer muskulären Digitaliswirkung, sondern als Folge der Pulsverlangsamung aufgefaßt werden muß. Eine einwandfreie muskuläre Digitaliswirkung sehen wir nur in den Fällen, wo sich während der Änderung des Pulsvolums die Frequenz nicht ändert. Das war die Wirkung bei der Schädigung durch Ca-Mangel, Kampfer und Chinin.

Desgleichen kann die Abnahme des Pulsvolums am normalen Herzen nach Coffein und Adrenalin nicht als Ausdruck einer muskulären Schädigung beurteilt werden, sondern sie erklärt sich aus der Abnahme der Anfüllungszeit infolge der Frequenzsteigerung. Die muskuläre Wirkung des Coffeins und Adrenalins ist jedoch in jenen Fällen klar ersichtlich, wo eine Steigerung der Leistung des Einzelpulses trotz der Zunahme der Frequenz eintritt. (Wirkung bei Schädigung durch erhöhte Anfangsspannung, Ca-Mangel, Chloralhydrat, Chinin, Kampfer, arsenige Säure, Phosphor, Chloramin.) Für die Beurteilung der Wirkungsweise des Kampfers gilt dasselbe. Schließlich sei noch erwähnt, daß in der Tabelle bei den antagonistischen Versuchen nur das erste, sozusagen therapeutische Wirkungsstadium verzeichnet ist.

Aus dieser Zusammenstellung gehen als Hauptergebnisse hervor:

1. Coffein und Adrenalin haben universelle Wirksamkeit. Sie wirken an normalen Herzen und nach Schädigungen aller Art leistungssteigernd, offenbar vermöge ihres doppelten Angriffspunktes, einerseits an der Muskulatur, andererseits an der Reizbildung. Daher erscheint Coffein bzw. Adrenalin als das Analeptikum der Wahl bei irgendwelchen Schädigungen der Herzleistung.

2. Digitalisstoffe. Keine Erweiterung der Diastole und Verstärkung der Systole am normalen Herzen. Die in kleinen Gaben zu beobachtende Vergrößerung des Pulsvolums ist bedingt durch die gleichzeitige Verlangsamung. Eine Verstärkung der Systole findet bloß bei Minderung der Diastole statt und umgekehrt. Digitalisstoffe sind fördernd wirksam nur an Herzen, deren Leistung in bestimmter Weise, und zwar durch erhöhte Anfangsspannung, Ca-Mangel, Chinin und Kampfer herabgesetzt wurde. Diese Leistungssteigerung ist bedingt durch eine Vergrößerung des Pulsvolums ohne Änderung der Frequenz.

3. Kampfer kann in kleinsten Gaben am normalen Herzen die Leistung verbessern und zwar meist durch geringe Ver-

		Wirkung am normalen Herz	Digitalis
Digitalis	Leistung	vermindert	—
	Pulsvolum	erhöht, terminal vermindert	—
	Frequenz	herabgesetzt, Block, Alternans usw.	—
Coffein	Leistung	erhöht	—
	Pulsvolum	vermindert	—
	Frequenz	erhöht	—
Adrenalin	Leistung	erhöht	—
	Pulsvolum	vermindert	—
	Frequenz	erhöht	—
Kampfer	Leistung	kl. Dosis erhöht, gr. Dosis vermindert	erhöht
	Pulsvolum	» » »	»
	Frequenz	» » »	unverändert
Erhöhte Anfangsspannung	Leistung	erhöht, später vermindert	zu Beginn d. Schädig. erhöht
	Pulsvolum		» » » » »
	Frequenz	unverändert	unverändert
Erhöhte Überlastung	Leistung	unvermind. erhöht, später vermind.	meist vermindert
	Pulsvolum	» » »	» »
	Frequenz	unverändert	vermindert
Ca-Mangel	Leistung	vermindert	erhöht
	Pulsvolum	»	
	Frequenz	unbeeinflußt	unverändert
K-Überschuß	Leistung	wechselnd vermindert	meist vermindert
	Pulsvolum	erhöht, vermindert	undeutlich
	Frequenz	wechselnd, Block, Arhythmie	»
Ca-Überschuß	Leistung	kl. Dosis erhöht, gr. Dosis vermindert	meist vermindert
	Pulsvolum	kl. Dosis erhöht, gr. Dosis wechselnd	undeutlich
	Frequenz	kl. Ds. vermindert, gr. Ds. wechselnd	»
K-Mangel	Leistung	dieselben Erscheinungen	
	Pulsvolum	wie beim Ca-Überschuß,	wie bei vorigem
	Frequenz	nur weniger heftig	
Chloralhydrat	Leistung	vermindert	keine Besserung
	Pulsvolum	erhöht, später vermindert	unvermindert (erhöht?)
	Frequenz	vermindert	unverändert
Alkohol	Leistung	(vorübergehend) vermindert	keine Besserung
	Pulsvolum	unverändert oder vermindert	unbeeinflußt
	Frequenz	» » »	»
Chinin	Leistung	vermindert	erhöht
	Pulsvolum	»	»
	Frequenz	meist vermindert	unverändert
Arsenige Säure	Leistung	vermindert	unbeeinflußt
	Pulsvolum	»	»
	Frequenz	wenig verändert	»
Phosphor	Leistung	vermindert	»
	Pulsvolum	»	»
	Frequenz	wenig verändert	»
Chloramin	Leistung	vermindert	»
	Pulsvolum	»	»
	Frequenz	wenig verändert	»

Coffein	Adrenalin	Kampfer
erhöht	erhöht	keine deutliche Besserung
vermindert, später erhöht	vermindert, erhöht	unbeeinflußt, vermindert
erhöht	erhöht	manchmal wenig erhöht
—	—	—
—	—	—
—	—	—
—	—	—
—	—	—
—	—	—
erhöht	erhöht	—
»	»	—
»	»	—
»	»	wirkungslos
»	»	»
»	»	
»	»	
vermindert, erhöht	vermindert, erhöht	
erhöht	erhöht	»
»	»	
»	»	
»	»	
»	»	»
wechselnd	wechselnd	
regularisiert, erhöht	regularisiert, erhöht	
erhöht	erhöht	
vermindert	vermindert	»
regularisiert, erhöht	regularisiert, erhöht	
wie bei vorigem	wie bei vorigem	
erhöht	erhöht	kleine Dosis vorübergehend erhöht
»	»	etwas erhöht
»		» »
»	»	erhöht
vermindert	vermindert	unverändert, oder erhöht
erhöht	erhöht	» » »
»	»	wirkungslos
wenig vermindert, erhöht	wenig vermindert, erhöht	»
erhöht	erhöht	
»	»	
»	»	
»		
»		»
»	»	»
»		manchmal erhöht
»		wirkungslos
»		»
»		»

größerung des Pulsvolums ohne Beeinflussung der Frequenz. Halbwegs größere Konzentrationen bewirken sehr rasch eine starke Leistungsminderung, welche fast immer vorübergehend ist und je nach der Größe der verwendeten Konzentration von einer teilweisen oder vollständigen Erholung gefolgt ist. Ja bei kleinsten Konzentrationen kann eine Periode der Leistungssteigerung nachfolgen. In dieser Zeit der Erholung verursacht Durchleiten von Normalringer fast regelmäßig, oft sehr erhebliche Leistungsminderung mit nachfolgender Erholung, also die gleichen Erscheinungen wie bei Zufuhr von Kampfer. Dadurch charakterisiert sich der Kampfer als Potentialgift (Straub). In diesem Zusammenhange sei auch erwähnt, daß ich einmal beobachtet habe, daß bei allmählicher Steigerung der Konzentration auf hohe Beträge, die sonst stets einsetzende Leistungsminderung ausblieb und das Herz schließlich in einer Konzentration 1:5, die sonst schwer schädigte, dauernd gut schlug. Verbesserungen der Leistung bewirkt Kampfer bei den Schädigungen durch Chloralhydrat und Alkohol, und zwar durch Vergrößerung der Pulsvolumina und beim Chloralhydrat auch der Frequenz, wenn überhaupt eine Leistungssteigerung eintritt.

Während also Coffein, wahrscheinlich auch die anderen Methylxanthine (s. H. Halphen, Freiburger Tagung), und Adrenalin unter allen Umständen leistungsfördernd sind, sind es die Digitalisstoffe regelmäßig nur unter bestimmten Bedingungen. Der Kampfer wirkte zwar auch unter bestimmten Bedingungen, ja auch gelegentlich am normalen Herzen fördernd, aber seine Wirkung ist allemal sehr schwach, inkonstant und oft nur vorübergehend.

Wenn es gestattet ist, diese Versuche als Beitrag zu der noch strittigen Beurteilung der Digitalis- und Kampferwirkung zu verwerten, so kann folgendes gesagt werden:

1. Digitalisstoffe.

Sie wirken leistungsfördernd nur unter bestimmten pathologischen Bedingungen, bei Schädigungen besonderer Art. Zu diesen sind zu zählen die Bedingungen, unter denen das Langendorfherz schlägt, Ca-Mangel, erhöhte Anfangsspannung und Chinin und Kampfervergiftung. Dazu sei darauf hingewiesen, daß Starkenstein (23) am Kaninchen die Strophanthinvergiftung durch Chinin aufheben konnte und andererseits Fröhlich und Pollak (13) das gleiche am Frosch-

herzen mit Kampfer zeigten. Der aus Starkensteins Ergebnissen zu schließende wechselseitige Antagonismus Chinin-Digitalis konnte in meiner Versuchsanordnung nur in der Richtung Chinin-Digitalis gezeigt werden. Vielleicht deshalb, weil er sich nur auf die Peristaltik zu beziehen scheint.

Auch die klinischen Erfahrungen (Brugsch 6, Edens 10) sprechen dafür, daß Digitalisstoffe nur unter bestimmten Umständen und zwar, wenn eine Hypertrophie des linken Ventrikels vorhanden ist, die Zirkulation verbessern, abgesehen von den Wirkungen bei Pulsus irregularis perpetuus und bei der Dilatation des linken Ventrikels.

2. Kampfer.

Es ist nicht möglich, auf Grund der mitgeteilten Versuche Stellung zu den neuesten Ergebnissen der Kampferstudien von Fröhlich (12, 13) und Mitarbeitern zu nehmen, abgesehen davon, daß diese am Warmblüterherzen ausgeführt sind. Nur so viel sei gesagt:

A. Der Unterschied zwischen der Coffein- und Adrenalinwirkung und der unsicheren des Kampfers ist derart erheblich, daß man kaum an einen analogen Wirkungsmechanismus denken kann.

B. Die Ähnlichkeit der toxischen Kampferwirkung mit der des Chinins hinsichtlich des Digitalisantagonismus spricht für eine analoge Wirkungsweise dieser beiden Herzgifte, was auch in der gleichsinnigen Beeinflussung des Herzflimmerns durch Kampfer und Chinin zum Ausdruck kommt.

Wir können daher bei voller Anerkennnung der Tatsache, daß auch wir gelegentlich wie Böhme (4) Verbesserung der durch Chloralhydrat geschädigten Herztätigkeit gesehen haben, die Kampferwirkung nicht als eine »Wiederbelebung der erlöschenden Reizerzeugung« und auch nicht als eine Steigerung der Erregbarkeit und Kontraktilität des Herzmuskels auffassen. Die gelegentlich beobachteten positiv chronotropen Effekte nach Kampfer bei der Chloralhydratschädigung können aus der vagusfördernden Wirkung des Chloralhydrats und vagushemmenden des Kampfers erklärt werden, womit übrigens, da dem Vagus auch inotrope Effekte zukommen, Steigerungen des Pulsvolums bei ungeänderter Frequenz sich erklären ließen. Jedenfalls scheint uns aber schon heute fest zu stehen, daß der Kampfer, wenn überhaupt, so nur unter ganz bestimmten, ziemlich komplizierten Bedingungen zu einer Förderung der Zirkulation führt und daß er demnach nichts weniger als das allgemein anwendbare Herzanaleptikum ist, was die Versuche von Fröhlich (12, 13) zu beweisen bestrebt sind, daß vielmehr seine Anwendung auf ganz bestimmte,

erst noch zu erforschende pathologische Zustände des Herzens eingeschränkt werden muß. Es sei das hervorgehoben, weil gerade beim Kampfer, aber auch bei den Digitalisstoffen, uns die Notwendigkeit der allgemein giltigen Forderung besonders lebhaft entgegentritt, durch die pharmakologische Untersuchung das Anwendungsgebiet der Heilstoffe abzugrenzen, ihre Benützung bei verfehlten Anlässen vermeiden, und nur auf jene Fälle beschränken zu lehren, wo sie ihre Wirkungen entfalten können.

Literatur.

1. M. Albanese, Dieses Archiv Bd. 32, S. 297. — 2. S. de Boer und A. Fröhlich, Ebenda Bd. 84, S. 273. — 3. R. Böhm, Pflügers Arch. Bd. 5, S. 153. — 4. A. Böhme, Dieses Arch. Bd. 52, S. 346. — 5. Boruttau, Pflügers Arch. 1899, Bd. 78, S. 97. — 6. Brugsch, Digitalistherapie. Deutsch. med. Wochenschr. 1920, Bd. 46, S. 933. — 7. N. C. Condon, Journ. of Physiol. Bd. 46; Proc. of the Physiol. Soc. June 28, 1913. — 8. Cushny, Journ. of exp. Medic. 1897, Nr. 3, Bd 2, S. 245. — 9. Donaldson und Stevens, Journ. of Physiol. 1883, Bd. 4, S. 165. — 10. Edens, Die Digitalisbehandlung; Urban u. Schwarzenberg 1916, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8. — 11. O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1898, Bd. 14, S. 14. — 12. A. Fröhlich und M. Großmann, Dieses Archiv Bd. 89, S. 1. — 13. A. Fröhlich und L. Pollak, Ebenda Bd. 86, S. 104. — 14. E. Holzbach, Ebenda Bd. 70, S. 183. — 15. E. M. Houghton, Journ. Americ. Medic. Assoc. 1898. — 16. K. Jakobj, Dieses Archiv Bd. 44, S. 368. — 17. Klug, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880, S. 457. — 18. O. Löwi, Dieses Archiv Bd. 82, S. 131 und Bd. 83, S. 346. — 19. G. Pietrkowski, Ebenda Bd. 81, S. 25 u. Bd. 85, S. 300. — 20. C. G. Santesson, Ebenda Bd. 32, S. 321. — 21. G. Singer, Therap. Halbmonatshft. Bd. 35, Hft. 24, S. 758. — 22. Ch. Socin, Pflügers Arch. 1915, Bd. 160, S. 132. — 23. E. Starkenstein, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1908, Bd. 4. — 24. E. H. Starling, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 206. — 25. W. Straub, Dieses Archiv Bd. 80, S. 52. — 26. C. Tigerstedt, Skandin. Arch. f. Physiol. 1908, Bd. 20, S. 115. — 27. V. d. Velden, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankheiten 1916, Bd. 8, S. 27. — 28. Frh. v. Weitzäcker, Dieses Archiv Bd. 81, S. 246. — 29. H. Winterberg in Jagić, Handb. d. Herz- u. Gefäßerkrankungen 1914. — 30. R. Wybauw, Dieses Archiv Bd. 44, S. 434.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.

Über die Wirkung verschiedener Digitalissubstanzen und -blätterpräparate auf das isolierte Froschherz bei Kalkmangel.

Von

Dr. med. vet. **Hans Hoffmann.**

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 2. X. 1922.)

In einer Reihe von Arbeiten haben Loewi und seine Schüler[1]) festgestellt, daß die Tätigkeit des Froschherzens, die durch kalkfreie Ringerlösung bis zum diastolischen Stillstand vermindert worden ist, durch Strophanthin in kalkfreier Lösung nicht wieder hergestellt werden kann. Loewi kommt schließlich auf Grund seiner Versuche zu der Annahme, daß die Strophanthinwirkung auf eine Sensibilisierung des Herzens für den Kalk zurückzuführen sei, d. h. das Herz wird durch Strophanthin gegenüber den Wirkungen des im Blute bzw. der Nährlösung befindlichen Kalkes so empfindlich gemacht, daß selbst sehr geringfügige Mengen von Kalkionen genügen, um eine Wirkung zu erzielen, die sonst nur durch wesentlich höhere Kalkkonzentrationen hervorgerufen wird.

Es lag nun der Gedanke nahe, zu untersuchen, ob auch andere Digitalissubstanzen als das Strophanthin auf das mit kalkfreier Ringerlösung durchspülte Herz in qualitativer wie quantitativer Hinsicht die gleichen Wirkungen ausüben, oder ob gewisse Unterschiede vorhanden sind. Es wurde deshalb am Straubschen Herzpräparat die Wirkung des Strophanthins, Zymarins, Gitalins (Verodigen), Digitaleins und Digitoxins und endlich die Wirkung zweier aus den Blättern selbst bereiteter Präparate untersucht, die entweder die Summe oder

---

1) A. von Konschegg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 251; O. Loewi, Ebenda 1918, Bd. 82, S. 131 und Bd. 83, S. 366.

doch eine Reihe der in ihnen befindlichen Digitalisglykoside enthalten. Unter den vorhandenen Präparaten wurden der auf kaltem Wege hergestellte Liquitalis (Gehe) und das Digipuratum (Boehringer) ausgewählt.

Zur Verwendung kamen die Herzen von Sommerfröschen (Rana fusca und esculenta). Das Herz schlägt in der bekannten Weise an der Straubschen Kanüle, als Nährflüssigkeit dient 1 ccm Froschringerlösung von der Zusammensetzung: NaCl 0,6 %, $CaCl_2$ (siccum $CaCl_2 + 2 H_2O$) 0,02 %, KCl 0,01 %, $NaHCO_3$ 0,01 %. Durch die Nährflüssigkeit perlt dauernd Luft; die Bewegungen des Herzens werden auf den Schreibhebel übertragen, der mit siebenfacher Vergrößerung die Herzkurve aufschreibt. Nach einer längeren Normalperiode wird die kalkhaltige Ringerlösung (Ca-Ringerlösung) auf kalkfreie (Ringerlösung ohne Ca) umgewechselt. Nach mehrmaligem Wechsel tritt vollkommener Ventrikelstillstand ein, spontane Erholung ist dann nicht mehr zu beobachten. Nunmehr wurde die zu prüfende Substanz (in Ringerlösung ohne Ca gelöst) in verschiedenen Konzentrationen in das Herz eingebracht. In anderen Versuchen wurde die Ca-Ringerlösung unmittelbar durch Ringerlösung ohne Ca und Digitalissubstanz ersetzt. Auch diese Lösung wurde bis zum völligen Ventrikelstillstand mehrfach gewechselt.

Es ergab sich folgendes:

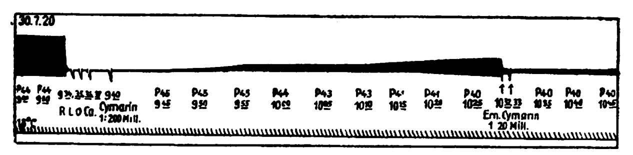
Strophanthin.

Nach vorheriger Speisung des Herzens mit Ringerlösung ohne Ca und mehrmaligem Wechsel, so daß die Füllungsflüssigkeit des Herzens vollkommen kalkfrei gemacht war, läßt sich durch Strophanthin in Konzentrationen von 1 : 20 Millionen bis zu der sehr hohen Gabe von 1 : 100000 eine Wiederherstellung des Herzschlages nicht erzielen. Nur einmal gelang es, eine kaum nennenswerte Steigerung der Herztätigkeit 30 Minuten nach dem Füllungswechsel durch Strophanthin 1 : 10 Millionen hervorzurufen, doch wurden dabei gleichzeitig toxische Wirkungen: Unregelmäßigkeit, Pulsverlangsamung, Halbierung und schließlich systolischer Stillstand beobachtet. Herzkontraktionen blieben auch aus, wenn unmittelbar nach Ca-Ringerlösung auf Strophanthin 1 : 2 Millionen in Ringerlösung ohne Ca umgeschaltet wurde. Die Wiederherstellung des Herzschlages war aber möglich, wenn Strophanthin in Ca-haltiger, wenn auch kalkarmer Ringerlösung ($^1/_{10}$ des gewöhnlichen Ca-Gehaltes) gelöst worden war. In diesem Falle steigern Konzentrationen von 1 : 1 Million bis 1 : 100000 die Herztätigkeit bis zur halben, selbst vollen ursprünglichen Amplitudenhöhe. Bei Erneuerung der strophanthinhaltigen, kalkarmen Nährflüssigkeit erfolgt kein Abfall der Kontraktionshöhe oder doch nur

in geringem Ausmaße. Es treten aber sehr bald die bekannten toxischen Erscheinungen: Unregelmäßigkeit, Halbierung, Herzpausen auf. Bei $^3/_{10}$ Ca-Ringerlösung kommt es zwar durch Konzentrationen von 1 : 1 Million zu voller Erholung, doch treten bereits nach dem ersten Wechsel mit der gleichen Lösung toxische Erscheinungen ein.

Zymarin.

Das reine Glykosid von Apocynum canabium ist schlecht wasserlöslich. Deshalb wurden zunächst 0,1 g in 10 Teilen 96%igen Alkohols gelöst und aus dieser Stammlösung die sehr starken Verdünnungen in Ringerlösung ohne Ca hergestellt. Der Alkohol übte dabei keinerlei Wirkungen aus. Bei Konzentrationen von 1 : 3—200 Millionen ließ sich eine völlige Erholung des Herzens niemals beobachten. Immerhin wurde die Amplitudenhöhe doch wieder etwas größer, nachdem vorher durch die Ringerlösung ohne Ca voller Ventrikelstillstand eingetreten war. Dabei wurden aber immer die bekannten toxischen Erscheinungen, mitunter auch systolisches Ansteigen der Fußlinie beobachtet. Die sehr niedrige Konzentration von 1 : 200 Millionen erwies sich gerade noch als wirksam, indem die Amplitudenhöhe auf $^1/_3$ der ursprünglichen Höhe anstieg. Toxische Erscheinungen traten hierbei nicht auf. Beim Füllungswechsel mit zymarinhaltiger Ringerlösung ohne Ca trat fast völliger Abfall bis auf Null ein (s. Kurve 1).



Kurve 1.

Gitalin (Verodigen).

Das von Kraft isolierte und von Straub auf seine pharmakologischen Eigenschaften untersuchte Gitalin ist wasserlöslich und wurde infolgedessen unmittelbar in Ringerlösung ohne Ca gelöst. Verdünnungen von 1 : 400000 bis 1 : 800000 vermögen das durch Ringerlösung ohne Ca stillgestellte Herz wieder etwas zum Schlagen zu bringen. Die Wiederherstellung des Herzschlages bis zu einer gewissen Höhe gelang besonders gut, wenn die ursprüngliche Ca-Ringerlösung gleich von Anfang an durch Gitalin in Ringerlösung ohne Ca ersetzt wurde. Ein Füllungswechsel mit Gitalinlösung in Ringerlösung ohne Ca bedingt fast immer einen nahezu vollkommenen Abfall der

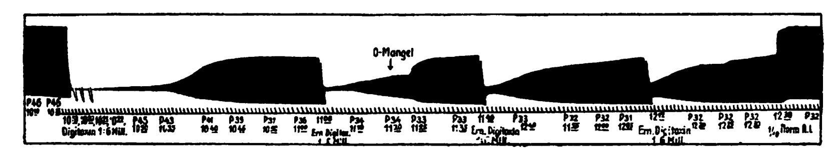
Amplitudenhöhe auf Null. Toxische Erscheinungen treten sehr bald bei den genannten Konzentrationen auf. Dünnere Lösungen waren für die Wiederherstellung des Herzschlages ohne jede Wirkung. Dagegen erwies sich das Verodigen in $^1/_{10}$ Ca-Ringerlösung schon bei Konzentrationen von 1 : 3,5 Millionen als wirksam. Bei $^3/_{10}$ Ca-Gehalt kann vollkommene Erholung eintreten. Beim Füllungswechsel tritt in letzterem Falle kein Abfall ein.

Digitalein.

Es erwies sich in Konzentrationen von 1 : 1—50 Millionen unter den genannten Versuchsbedingungen als unwirksam und nicht imstande, den Herzschlag wieder zum Vorschein kommen zu lassen. In einigen Fällen kam es zu einer unvollkommenen Wiederherstellung des Herzschlages, der aber meistens auch toxische Beeinflussung zeigte. Wurde in solchen Fällen die Füllung mit der gleichen Giftlösung gewechselt, so war der Abfall der Amplitude sehr gering.

Digitoxin.

Da das Glykosid fast wasserunlöslich ist, so wurde zunächst 0,1 g in 15 Teilen 96%igem Alkohol gelöst, und aus dieser Stammlösung wurden alsdann die gewünschten Konzentrationen in Ringerlösung ohne Ca hergestellt. Der Alkohol wurde infolgedessen bis auf 1 : 120000 bis 1 : 24 Millionen verdünnt und übt dann keinerlei Wirkungen mehr aus. Gleichgültig, ob die Digitoxinlösungen nach Auswaschen des Herzens mit Ringerlösung ohne Ca angewandt wurde, oder ob das Auswaschen mit digitoxinhaltiger Lösung geschah, war die Wirkung die gleiche. Ohne Kalk war eine völlige Erholung des Herzens überhaupt nicht möglich. Immerhin stieg die Amplitudenhöhe z. B. bei Konzentrationen von 1 : 6 Millionen doch auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Maßes an. Bei Zusatz von $^1/_{10}$ Ca-Ringerlösung kam es zu einer vollständigen Erholung (s. Kurve 2). Auch



Kurve 2.

Konzentrationen von 1 : 24 Millionen zeigten sich dabei noch wirksam. Häufig treten aber schon die toxischen Erscheinungen auf. Bei Er-

neuerung der Füllflüssigkeit durch kalkfreie Digitoxinlösung kommt es nur das erstemal zu einem völligen Abfall bis auf Null. Beim weiteren Wechsel wird zwar die Amplitudengröße wesentlich kleiner, der Ventrikel stellt aber seine Tätigkeit nicht mehr vollkommen ein (s. Kurve 2).

Digipurat (Boehringer).

Das von Gottlieb[1]) untersuchte Präparat enthält die Digitalisglykoside als »Tannoide«. Durch besondere mit Gerbsäure angestellte Vorversuche ließ sich der Nachweis erbringen, daß Tannin in den zur Verwendung kommenden Digipuratlösungen ohne jeden Einfluß ist.

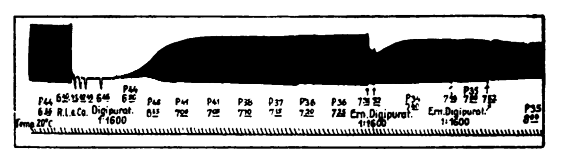
Protokoll.

9. VII. 1920. Temperatur 20° C. Herz von Rana esculenta.

Zeit	Puls	Bemerkungen
6h 10′	—	Speisungsflüssigkeit 1 ccm Ca-Ringerlösung
6h 36′	44	—
6h 40′	—	Umschaltung auf 1 ccm Ringerlösung ohne Ca
6h 41′	—	Erneuerung der Ringerlösung ohne Ca
6h 42′	—	
6h 43′	—	
6h 45′	45	Nur Vorhofsschlag
6h 46′	—	1 ccm Digipurat 1:1600 in Ringerlösung ohne Ca
6h 50′	44	Auch Kammer. Regelmäßig
6h 55′	45	—
7h 00′—7h 05′	41	Volle Erholung
7h 10′	38	—
7h 15′	37	—
7h 20′—7h 25′	36	—
7h 30′	35	—
7h 31′	—	Erneuerung der Digipuratlösung 1:1600 in Ringerlösung ohne Ca
7h 32′	—	
7h 33′	34	Geringer Abfall
7h 40′	34	—
7h 45′	34	—
7h 46′	—	Erneuerung der Digipuratlösung 1:1600 in Ringerlösung ohne Ca
7h 50′	35	Kein Abfall
7h 52′	—	Erneuerung der Digipuratlösung 1:1600 in Ringerlösung ohne Ca
7h 55′	35	Kein Abfall
8h 00′	35	—

1) R. Gottlieb und R. Tambach, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 10.

Es ergibt sich also, daß Lösungen von 1 : 1600 den Herzschlag in voller Höhe ohne jede toxische Nebenwirkung wieder herstellen. Beim Füllungswechsel tritt nur mäßiger Abfall ein, bei weiterer Wiederholung bleibt die Amplitudenhöhe gleich (s. Kurve 3). Stärkere



Kurve 3.

Verdünnungen als 1 : 1600 vermögen den Herzschlag allerdings noch hervorzubringen, aber nicht zur alten Höhe zurückzuführen. Höhere Konzentrationen 1 : 800 brachten zwar auch noch eine völlige Erholung ohne toxische Erscheinungen hervor. Doch schon eine einmalige Erneuerung des Herzinhaltes mit derselben Konzentration des Digipurats bewirkte den Beginn einer systolischen Kontraktur. 1 : 400 Digipurat ließ stark toxische Wirkungen mit schnell einsetzender Unregelmäßigkeit, Halbierung und systolischen Herzstillstand erscheinen.

Liquitalis (Gehe).

Er erzeugt in starken Lösungen bis 1 : 40 toxische Erscheinungen: Unregelmäßigkeit und Halbierung, systolisches Ansteigen und nach verhältnismäßig kurzer Zeit einen Stillstand des Herzens in Mittelstellung, aber manchmal auch in Diastole. Konzentrationen von 1 : 80 stellten zwar nach Ablauf weniger Minuten den Pulsschlag zur vollen Höhe wieder her, doch kam es sehr bald zu toxischen Erscheinungen und einmal auch zu systolischem Herzstillstand. Konzentrationen von 1 : 160 führten nach 15—20 Minuten zur völligen Erholung des Herzens, ohne daß nach Ablauf von mehr als 2 Stunden toxische Erscheinungen beobachtet werden konnten. Lösungen von 1 : 100000 zeigten sich weniger wirksam, Verdünnungen von 1 : 1 Million vermochten den Herzschlag des stillgestellten Herzens nicht wieder hervorzubringen. Erneuerung der Herzfüllung durch die gleiche Giftkonzentration in Ringerlösung ohne Ca brachte das erstemal einen mäßigen, später überhaupt keinen Abfall mehr hervor.

Da Digipurat und Liquitalis keine reinen Substanzen sind, sondern Auszüge aus den Blättern, so war es möglich, daß an der Wirkung auf das isolierte kalkfreie Froschherz Stoffe beteiligt sind, die bei der therapeutischen Verwendung oder beim Versuch am ganzen

Tier nicht in Betracht kommen. Es mußte zunächst an einen gewissen Kalkgehalt gedacht werden, der das Bemühen, die in den Präparaten enthaltenen Digitalissubstanzen in Ringerlösung ohne Ca auf das isolierte Herz wirken zu lassen, vereiteln würde. Aus diesem Grunde wurde in beiden Präparaten der Kalkgehalt quantitativ bestimmt:

5—10 ccm wurden nach Trocknen auf dem Wasserbade verkohlt und verascht. Die Asche mit Salzsäure versetzt, die auf dem Wasserbade verjagt wurde, und die salzsauren Salze mit heißem salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Nach Abfiltrieren von Kohle, Sand und Kieselsäure und Entfernung des Eisens als phosphorsaures Eisen wurde der Kalk mit Oxalsäure gefällt und als CaO zur Wägung gebracht. In 100 ccm Digipurat wurden gefunden 11 mg CaO = 30 mg $CaCl_2 + 2\,H_2O$ und in 100 ccm Liquitalis 21,9 mg CaO = 57 mg $CaCl_2 + 2\,H_2O$. Da von dem Liquitalis eine Konzentration von 1 : 160 vollkommene Wiederherstellung der Amplitudengröße des kalkfrei ernährten Herzens hervorruft und von Digipurat die entsprechende Konzentration 1 : 1600 beträgt, so bedeutet dies eine Calciumchloridkonzentration von 1 : 250 000, bzw. 1 : 5 Millionen.

Beim Digitoxin, Digitalein, Gitalin, Zymarin und Strophanthin waren aber selbst wesentlich höhere Kalkkonzentrationen nicht imstande den Herzschlag wieder herzustellen, viel weniger die Amplitudenhöhe zur ursprünglichen Höhe zurückzuführen, obwohl doch Kalkkonzentrationen von 1—2 : 5000 zur Verwendung kamen.

Daraus ergibt sich mit zwingender Beweiskraft, daß die kleinen in den untersuchten Blätterpräparaten vorhandenen Spuren von Kalk, die im übrigen gar nicht vollständig als Ca-Ionen in der Lösung vorhanden sind, für die Wirkung am isolierten Froschherzen unter den geschilderten Versuchsbedingungen nicht in Betracht kommen.

Aus den eben angeführten Versuchen ergibt sich also die Tatsache, daß die einzelnen Digitalisglykoside einerseits und die Blätterpräparate andererseits recht deutliche Unterschiede in der Wirkung auf das kalkfrei ernährte Froschherz erkennen lassen. Während Digipurat und Liquitalis das durch Kalkmangel diastolisch stillgestellte Herz wieder zum Schlagen bringen und bei passender Konzentration die Amplitudenhöhe, allerdings unter mehr oder minder starker Verlangsamung des Pulses, wieder zur ursprünglichen Größe zurückführen können, ist eine ähnliche Wirkung bei den isolierten Glykosiden nicht zu erkennen.

Wie die Verschiedenheit der Wirkung zu erklären sei, läßt sich nicht ohne weiteres aus den Versuchen entnehmen. Die Spuren von Kalk, die in den Blätterpräparaten vorhanden sind, dürfen jedenfalls, wie auseinandergesetzt, für eine Erklärung nicht herangezogen werden.

Am einfachsten wäre die Annahme, daß die Gesamtheit der Glykoside eine stärkere und qualitativ andere synergistische Wirkung ausüben als die reinen, isolierten Substanzen, oder man könnte daran denken, daß bei der Isolierung der Glykoside durch die immerhin noch eingreifenden chemischen Operationen Veränderungen ihrer chemischen Konstitution und damit ihrer Wirkung bedingt sind. Man würde also bei einer derartigen Betrachtungsweise zu der Annahme geführt, daß es bisher noch nicht gelungen sei, die ursprünglich in den Blättern vorhandenen wirksamen Körper im unveränderten Zustande zu isolieren (vgl. auch Hatcher[1])).

Neben der Wiederherstellung des Herzschlages hinsichtlich Amplitudenhöhe und Pulsfrequenz wurden eine Reihe von Beobachtungen gemacht, unter denen das Verhalten des Herzens bei wiederholtem Füllungswechsel noch einige Aufmerksamkeit verdient. Während ein regelrecht mit Ca-Ringerlösung schlagendes Herz einen sofortigen Abfall der Kontraktionen gewöhnlich bis auf Null zeigte, sobald Ringerlösung ohne Ca mit oder ohne Digitalissubstanzen in das Herz hineingebracht wurde, waren die Erscheinungen zum Teil gänzlich andere, wenn nach Wiederherstellung des Herzschlages durch Digitalissubstanzen in Ringerlösung ohne Ca oder kalkarmer Lösung der Füllungswechsel vorgenommen wurde. Wie aus dem vorhergehenden sich ergibt, bewirken unter diesen Bedingungen Strophanthin, Zymarin und Verodigen in geringen Konzentrationen in Ca-freier Lösung fast immer einen Abfall der Kontraktionsgröße bis zum diastolischen Stillstand.

Im Gegensatz dazu war bei den Blätterpräparaten nach Wiederherstellung des Herzschlages bei einmaligem Wechseln der Füllung ein diastolischer Stillstand nicht vorhanden, und je öfter gewechselt wurde, um so geringer wurde der Abfall (s. Kurve 3). Also mit anderen Worten, der ursprüngliche diastolische Stillstand, der durch die kalkfreie Digipurat- und Liquitalislösung hervorgebracht wird, tritt beim Füllungswechsel nicht mehr auf. Es muß also das Herz so durch die Einwirkung der Lösung verändert worden sein, oder es muß sich eine Substanz in dem Herzen fixiert haben, die dem diastolischen Herzstillstand entgegen wirkt. Der Kalk ist dies nicht, denn er wird ja durch die Erneuerung der Lösung sicher entfernt, genau so wie er das erstemal entfernt werden konnte, als die ursprüngliche Ringerlösung durch die kalkfreie Lösung ersetzt wurde. Es bleibt also nur die Annahme übrig, daß die Digitalisglykoside so fest an der Muskulatur fixiert worden sind, daß sie durch Er-

1) R. A. Hatcher, Journ. of the Americ. assoc. 1920, Bd. 75, S. 460.

neuerung der Lösung nicht mehr ausgespült werden konnten. Es ergibt sich aber auch ferner, daß Kalk und Digitalissubstanzen die gleiche Zustandsänderung im Herzmuskel herbeiführen. Kalk und Digitalisglykoside können sich mithin bis zu einem gewissen Grade ersetzen und vertreten. Der Ausfall dieser Versuche würde eine Annäherung an die Ansichten Pietrokowskis[1]) zur Folge haben, der ebenfalls die gleiche Wirkung von Kalk und Digitalisglykosiden betont und sich der eingangs erwähnten Sensibilisierungstheorie Loewis nicht anzuschließen scheint.

Daß die Digitalisglykoside sich in der Tat im Herzen fixieren können, ergibt sich aus den Versuchen mit reinem Digitoxin und Digitalein, die zwar nicht die gleiche starke Wirkung wie die Blätterpräparate besitzen, sondern eine Mittelstellung zwischen Strophanthin, Zymarin, Verodigen einerseits und dem Digipurat und dem Liquitalis andererseits einnehmen. Auch hier kommt es bei einem Füllungswechsel nicht zu einem vollkommenen Abfall, sondern nur zu einer erheblichen Verminderung der Amplitudengröße.

Daß die starke Fixation mit der kumulativen Wirkung der Digitalisglykoside in unmittelbarem Zusammenhang steht, wird nach den Untersuchungen der Straubschen Schule und der Schüler Gottliebs[2]) allgemein angenommen. Durch die Versuche am kalkfrei durchspülten Herzen ist eine einfache Methode gegebèn, Fixation und Kumulierung zu ermessen und zu demonstrieren.

Gleichzeitig wird wiederum gezeigt, daß die Digitalissubstanzen sich in der Art der Wirkung doch zum Teil grundsätzlich unterscheiden. Es schließt sich dies in gewisser Hinsicht den Untersuchungen Kochmanns[3]) an, der nachweisen konnte, daß auch die Beeinflussung des Vagus beim Warmblüter durch die verschiedenen Digitalisglykoside und Blätterpräparate wesentliche Unterschiede aufweist.

Zusammenfassung.

1. Das durch kalkfreie Ringerlösung stillgestellte Froschherz wird durch die reinen Digitalisglykoside Strophanthin, Zymarin, Verodigen, Digitalein und Digitoxin gar nicht oder nicht zum regelmäßigen Schlagen gebracht.

2. Kalkarm ernährte Herzen werden durch die Digitalisglykoside sehr bald toxisch beeinflußt, was sich durch Unregelmäßigkeit des Herzschlages, Pulshalbierung zu erkennen gibt.

1) G. Pietrokowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 300.

2) A. Fränkel, Ebenda 1904, Bd. 51, S. 84.

3) M. Kochmann, Arch. internat. d. Pharmacodyn. et d. Thérap. 1906, Bd. 16, S. 221.



3. Bei den durch Ca-freie Ringerlösung diastolisch stillgestellten Herzen bewirken Blätterpräparate, Digipurat und Liquitalis, Wiederherstellung des Herzschlages und führen, wenn auch unter Pulsverlangsamung, die Amplitudenhöhe zur ursprünglichen Größe zurück.

4. Wenn nach Wiederherstellung des Herzschlages ein Füllungswechsel mit kalkfreier Ringerlösung vorgenommen wird, so wird bei den Blätterpräparaten das Herz nicht mehr zum diastolischen Stillstand gebracht. Bei mehrmaligem Wechsel kann sogar ein Abfall der Amplitudenhöhe fast vollkommen vermieden werden, was auf Fixation der Digitalissubstanzen im Herzen beruht und mit der bekannten Erscheinung der Kumulierung Hand in Hand geht. Die geschilderte Versuchsanordnung stellt eine einfache Methode dar, die Fixation zu demonstrieren.

5. Von den untersuchten reinen Glykosiden zeigen die stärkste Fixation Digitoxin und Digitalein, die geringste Gitalin (Verodigen).

6. Durch die Versuche am durch kalkfreie Ringerlösung diastolisch stillgestellten Herzen lassen sich Unterschiede in der Wirkung der Digitalissubstanzen nachweisen. Es scheint sicher, daß die Präparate, welche alle Glykoside in ursprünglicher Form enthalten, eine stärkere und qualitativ andere Wirkung entfalten.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Untersuchungen über den intermediären Eiweißstoffwechsel.

I. Mitteilung: Die Bedeutung der Leber und Muskulatur für den Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumproteine.

Von

A. Gottschalk und W. Nonnenbruch.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 2. X. 1922.)

Die Frage des Bildungsortes und der Bildungsweise der Serumeiweißkörper, unter denen wir heute eine ganze Gruppe noch nicht völlig definierter Proteine zusammenfassen, ist ein Teilproblem des intermediären Aminosäurestoffwechsels. Die Untersuchungen der letzten zwei Jahrzehnte (Abderhalden und Mitarbeiter, Bang u. a.) lassen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der stufenweise Abbau der oral aufgenommenen Eiweißarten im Darmkanal bzw. in der Darmwand bis zu Aminosäuren geht, deren großer Teil nach Übertritt ins Portalquellgebiet und Passage der Leber den Gewebezellen als Material zur Synthese zu spezifischen Zellproteinen zur Verfügung steht. Ob darüber hinaus auch die Serumproteine den Gewebezellen als Nährmaterial dienen, ist zur Zeit noch strittig und soll weiter unten diskutiert werden. Wo findet die Synthese der Serumeiweißkörper statt? Immer wieder wurde bei Erörterung dieser Frage auf Darmwand und Leberzellen hingewiesen, auf erstere, weil es lange Zeit infolge großer methodischer Schwierigkeiten mißlungen war, freie Aminosäuren im Blute nachzuweisen, auf letztere, weil die großen synthetischen Fähigkeiten dieses Organs von anderen Seiten des intermediären Stoffwechsels her bekannt waren. Von den übrigen Zellen des Organismus war wenig die Rede. Bislang fehlt aber der eindeutige experimentelle Beweis für die dominierende Stellung eines isolierten Organs oder für das Zusammenarbeiten vieler Gewebearten bei der Neubildung von Serumproteinen;

denn auch die Beobachtung von Whipple und Hooper[1]) am Vordertier, daß so vorbehandelte Tiere eine erhebliche Verzögerung ihrer Gerinnungszeit aufweisen, woraus auf den Ausfall der Nachbildung von Fibrinogen infolge Leberausschaltung geschlossen wird, erscheint uns nicht zwingend für die Sonderstellung dieses Organs hinsichtlich der Fibrinogensynthese zu sprechen, da die verzögerte Gerinnung in diesem Falle ebenso gut auf einer beschleunigten Fibrinogenolyse beruhen kann.

Unterfragen in dem Problemenkomplexe der Physiologie der Serumproteine sind die nach dem Orte und den zureichenden Bedingungen des Eiweißeinstromes in die Blutbahn: denn Neubildung von Serumeiweißkörpern und deren Übertritt ins Gefäßsystem müssen zunächst auseinandergehalten werden. In früheren Arbeiten[2]) war gezeigt worden, daß unter bestimmten Bedingungen das Serumeiweiß beträchtlich zunehmen kann. Ein solcher Eiweißeinstrom in die Blutbahn fand sich nach Verabreichung von Purinkörpern und nach Novasurol, nach intravenöser Salzwasserinjektion, nach kochsalzreicher Trockenkost sowie nach Schwitzen. Es schien, daß es immer dann zu einer Vermehrung des Bluteiweißes kam, wenn der Körper schnell in seinem Wasserbestande reduziert wurde. Berger und Doerr[3]) haben neuerdings eine Vermehrung des Serumeiweißes — Hyperproteinämie — als eine regelmäßige Wirkung der Proteinkörpertherapie beschrieben.

Um die Bedeutung der Leber für die Abgabe des Bluteiweißes zu untersuchen, hat der eine[4]) von uns zunächst mit Hilfe von Herrn Prof. Embden in Frankfurt a. M. einen Versuch an der überlebenden Hundeleber gemacht. Diese wurde solange mit Ringerlösung durchströmt, bis die abfließende Lösung klar war und nur noch eine Spur Eiweiß enthielt. Dann wurde die Leber mit einer abgegrenzten Menge Ringerlösung immer aufs neue durchspült und der Eiweißgehalt der Durchströmungsflüssigkeit fortlaufend bestimmt. Eine Zunahme des Eiweißgehaltes konnte nicht festgestellt werden. Auch mit einer Coffein-Ringerlösung gelang es nicht, einen Eiweißeinstrom in die Blutersatzflüssigkeit anzuregen. Das negative Resultat ließ keinen eindeutigen Schluß auf das zur Frage stehende Problem zu.

1) Whipple und Hooper, Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 17.

2) W. Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 200 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, Hft. 5/6.

3) W. Berger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 28, Hft. 1—4.

4) W. Nonnenbruch, Dtsch. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden, 1922.

Es zeigte nur, daß die Leber unter den gesetzten Bedingungen kein Eiweiß an die Durchströmungsflüssigkeit abgab.

Ein anderer Weg zur Feststellung der Rolle der Leber bei dem Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumeiweißkörper schien uns in Vergleichsversuchen an normalen und entleberten Fröschen gegeben zu sein, deren absoluter Bluteiweißbestand durch vorherige nach Größe und Zahl wechselnde Aderlässe herabgemindert worden war. Gleiche Versuche wurden an beinamputierten Fröschen angestellt, um auf diese Weise den Einfluß erheblicher Muskelzellenreduktion auf den Wiederersatz durch Aderlaß entzogener Serumproteine zu studieren.

Methodik.

Die von uns angewandte operative Technik war folgende: Gleichgeschlechtliche, an Größe nahezu übereinstimmende Frösche wurden auf einem Korkbrette aufgespannt. Nach medianem Hautschnitt wurde das Brustbein reseziert, der Herzbeutel eröffnet und über das herausschnellende Herz zurückgeschlagen. Bei den zur Leberexstirpation bestimmten Fröschen wurde nunmehr der Haut- und Muskelschnitt 1—1 $^{1}/_{2}$ cm weiter nach unten verlängert. Eventration der Leber durch leichten Druck auf den Bauch. Unterbindung der einzelnen Leberlappen mit ihren zu- und abführenden Gefäßen nach vorheriger Durchtrennung des Herzbändchens. Exstirpation der Leber. Sorgfältige Etagennaht. Die hohe Oberschenkelamputation wurde in der Weise vorgenommnn, daß je ein Oberschenkel nahe der Leistenbeuge in eine Klemmpinzette gefaßt und nach Schließen derselben unterhalb durch Scherenschnitt abgetragen wurde. Die Blutentnahmen wurden mittels feiner Kanüle aus dem Herzen vorgenommen. Während der Versuchsdauer befanden sich die Tiere in einer feuchten Kammer mit genügender Luftzufuhr. Zu den nahezu 300 Versuchen wurden große Eskulenten männlichen Geschlechts der hiesigen Gegend verwandt.

In einer Reihe von Vorversuchen wurde zunächst bei Fröschen der normale Erythrocytenwert mit der Bürkerschen Zählkammer und der Gesamtstickstoff im Gesamtblute nach dem Mikrokjeldahlverfahren (Bang) bestimmt.

Tabelle 1.

Gewicht in g	Erythrocytenzahl	Gesamtstickstoff im Gesamtblute	Errechneter Eiweißwert im Gesamtblute
63	360 000	1,76	11,00 %
52	330 000	1,68	10,50 »
45	240 000	1,51	9,44 »
71	300 000	1,82	11,37 »
59	340 000	1,80	11,25 »

In weiteren Versuchen wurde statt des Gesamtstickstoffes im Blute der Gesamtstickstoff im Serum, vermindert um den Reststickstoff, ebenfalls nach der von Bang angegebenen Methode bestimmt. Zum Vergleiche wurde bei einer Reihe von Fröschen gleichzeitig der refraktometrische Eiweißwert ermittelt. Außerdem wurde das Verhältnis von Erythrocyten zu Blutplasma (Hämatokrit) bestimmt.

Tabelle 2.

Gewicht in g	Erythrocyten-zahl	Hämatokrit	Eiweiß im Serum refraktometrisch bestimmt	Eiweiß im Serum nach Kjeldahl bestimmt
64	370 000	32 : 68	2,24 %	—
89	310 000	40 : 60	3,39 »	—
66	440 000	37 : 63	4,59 »	—
72	350 000	35 : 65	3,94 »	—
58	270 000	29 : 71	2,48 »	—
75	320 000	29 : 71	3,32 »	3,13 %
71	310 000	32 : 68	4,70 »	4,49 »
68	520 000	43 : 57	4,27 »	3,92 »
63	470 000	40 : 60	3,67 »	3,51 »
60	250 000	31 : 69	3,98 »	3,78 »
40	210 000	22 : 78	2,00 »	Rest-N: 0,022 %

Tabelle 3 gibt nochmals eine Reihe von Normalwerten (Erythrocyten, Hämatokrit, Refraktionswert) wieder. Ferner ist bei den hier verwendeten Fröschen mittels des kleinen Heßschen Viskosimeters die Viskosität des Serums bestimmt.

Tabelle 3.

Gewicht in g	Erythrocyten-zahl	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt (refraktometrisch)	Viskosität
59	370 000	29 : 71	3,06 %	1,40
84	340 000	33 : 67	4,37 »	1,70
65	270 000	25 : 75	2,95 »	1,35
60	290 000	27 : 73	2,88 »	1,40
68	340 000	44 : 56	4,51 »	1,60
62	290 000	31 : 69	2,90 »	1,40
53	270 000	26 : 74	1,89 »	1,30
61	380 000	36 : 64	2,44 »	1,35
78	280 000	30 : 70	2,22 »	1,35

Aus den Vorversuchen ergibt sich, daß die Normalwerte für Erythrocyten, Hämatokrit, Gesamteiweißgehalt des Blutes und des

Serums sowie der Viskositätsgrad bei verschiedenen Fröschen recht ungleich sind. Vielleicht hängt dies zum Teil mit der während der Versuchszeit im Gange befindlichen Laichperiode der Frösche zusammen.

In den weiteren Versuchen wurde in der Weise vorgegangen, daß bei zwei bzw. drei Fröschen gleichen Geschlechtes und ungefähr gleichen Gewichtes zunächst ein mäßig starker Aderlaß durch Herzpunktion gemacht wurde. In dem entnommenen Blute wurden Erythrocyten, Hämatokrit, der Serumeiweißgehalt auf refraktometrischem Wege und meist auch der Gesamtstickstoff im Serum sowie die Viskosität bestimmt. Dann wurde einem Frosche die Leber exstirpiert und in einer Anzahl von Versuchen bei einem weiteren Frosche die hohe Oberschenkelamputation vorgenommen. Im Laufe der nächsten 3—8 Stunden abermals Herzpunktion und Bestimmung der gleichen Größen. Tabelle 4 gibt eine Anzahl solcher Versuche wieder.

Tabelle 4.

Nr.	Gewicht in g	Zeit	Größe des Aderlasses in ccm	Erythrocytenzahl	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt refraktometrisch bestimmt	Serumeiweißgehalt nach Kjeldahl bestimmt	Viskosität	Bemerkungen
						A. Normalfrösche.			
1a	85	8h 45′	0,8	360 000	36 : 64	3,17 %	—	1,30	—
		nach 3¼ Std.		260 000	27 : 73	2,60 »	—	1,20	—
2a	61	10h 40′	0,7	350 000	34 : 66	3,32 »	—	1,40	—
		nach 3 Std.		300 000	32 : 68	2,28 »	—	1,30	—
3a	73	12h 00′	0,7	330 000	30 : 70	3,06 »	—	1,50	—
		nach 5 Std.		260 000	22 : 78	3,21 »	—	1,50	—
4a	82	8h 50′	0,8	270 000	28 : 72	1,52 »	—	1,15	—
		nach 5 Std.		190 000	18 : 82	1,26 »	—	—	—
5a	77	12h 05′	0,7	390 000	38 : 62	4,44 »	—	1,70	—
		nach 6 Std.		300 000	32 : 68	4,11 »	—	1,60	—
6a	70	9h 50′	0,7	440 000	33 : 67	4,18 »	3,92 %	1,65	—
		nach 6 Std.		280 000	21 : 79	2,86 »	2,65 »	1,40	—
7a	66	9h 15′	0,7	350 000	31 : 69	3,67 »	3,44 »	1,45	—
		nach 6 Std.		180 000	15 : 85	2,46 »	2,31 »	1,30	—
8a	79	10h 40′	0,8	280 000	30 : 70	3,93 »	3,68 »	1,50	—
		nach 6 Std.		200 000	24 : 76	3,34 »	3,19 »	1,50	—
9a	91	8h 30′	1,0	290 000	25 : 75	3,30 »	3,17 »	1,45	—
		nach 7½ Std.		250 000	20 : 80	2,82 »	—	—	—
10a	75	9h 15′	0,7	320 000	29 : 71	3,32 »	3,13 »	1,40	—
		nach 8 Std.		260 000	24 : 76	3,23 »	3,07 »	1,40	—

Nr.	Gewicht in g	Zeit	Größe des Aderlasses in ccm	Erythrocytenzahl	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt refraktometrisch bestimmt	Serumeiweißgehalt nach Kjeldahl bestimmt	Viskosität	Bemerkungen
				B. Entleberte Frösche.					
1b	82	$8^{h}\,10'$	0,8	340 000	32 : 68	2,57 %	—	1,35	$8^{h}\,20'$ Entleberung.
		nach $3^1/_4$ Std.		90 000	8 : 92	1,94 »	—	1,30	
2b	65	$10^{h}\,10'$	0,7	270 000	28 : 72	2,87 »	—	1,30	$10^{h}\,20'$ »
		nach 3 Std.		50 000	6 : 94	1,74 »	—	1,20	
3b	76	$12^{h}\,25'$	0,7	340 000	27 : 73	3,19 »	—	1,35	$12^{h}\,25'$ »
		nach 5 Std.		60 000	5 : 95	1,78 »	—	1,20	
4b	87	$8^{h}\,15'$	0,8	370 000	34 : 66	3,26 »	—	1,40	$8^{h}\,25'$ »
		nach 5 Std.		130 000	12 : 88	3,45 »	—	1,40	
5b	81	$11^{h}\,30'$	0,7	310 000	28 : 72	2,62 »	—	1,35	$11^{h}\,45'$ »
		nach 6 Std.		50 000	6 : 94	2,01 »	—	1,35	
6b	68	$9^{h}\,00'$	0,7	310 000	32 : 68	2,91 »	2,75 %	1,35	$9^{h}\,10'$ »
		nach 6 Std.		90 000	11 : 89	2,35 »	2,22 »	1,25	
7b	63	$9^{h}\,30'$	0,7	220 000	22 : 78	1,45 »	—	—	$9^{h}\,45'$ »
		nach 6 Std.		60 000	7 : 93	1,27 »	—	—	
8b	84	$10^{h}\,05'$	0,8	350 000	31 : 69	2,20 »	2,07 »	1,30	$10^{h}\,20'$ »
		nach 6 Std.		100 000	9 : 91	1,74 »	1,52 »	1,20	
9b	95	$8^{h}\,45'$	1,0	280 000	28 : 72	5,11 »	5,02 »	1,70	$8^{h}\,50'$ »
		nach $7^1/_2$ Std.		70 000	9 : 91	5,53 »	5,41 »	1,70	
10b	69	$9^{h}\,30'$	0,7	290 000	30 : 70	3,65 »	3,50 »	1,50	$9^{h}\,40'$ »
		nach 8 Std.		90 000	7 : 93	2,64 »	2,41 »	1,35	
				C. Muskelreduzierte Frösche.					
1c	78	$7^{h}\,50'$	0,8	330 000	25 : 75	2,33 %	—	1,30	$8^{h}\,00'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		nach $3^1/_4$ Std.		200 000	15 : 85	1,01 »	—	1,20	
3c	70	$11^{h}\,30'$	0,7	300 000	30 : 70	2,42 »	—	1,30	$11^{h}\,40'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		nach 5 Std.		180 000	19 : 91	1,89 »	—	1,30	
6c	67	$9^{h}\,30'$	0,7	330 000	32 : 68	2,64 »	—	1,35	$9^{h}\,40'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		nach 6 Std.		230 000	24 : 76	2,20 »	—	1,35	
7c	68	$10^{h}\,05'$	0,7	270 000	28 : 72	3,41 »	—	1,50	$10^{h}\,10'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		nach 6 Std.		190 000	21 : 79	3,08 »	—	1,40	
10c	71	$10^{h}\,15'$	0,7	390 000	40 : 60	3,96 »	—	1,50	$10^{h}\,25'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		nach 8 Std.		220 000	24 : 76	3,48 »	—	1,45	

Überblicken wir die absoluten Werte des Serumeiweißes vor und nach Aderlaß bei dem Frosche in obigen Protokollen, so können wir in der Mehrzahl der Versuche einen mäßigen Abfall der Serum-

proteine feststellen. In einigen Fällen kommt es zu einer erheblichen Abnahme derselben (Nr. 2a, 6a, 7a, 2b, 3b, 10b, 1c), selten zu einer Eiweißvermehrung (Nr. 3a, 4b, 9b), die Viskosität nimmt mit wenigen Ausnahmen nur geringfügig ab. Dabei findet sich zwischen normalen, entleberten und muskelreduzierten Fröschen kein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten der Serumproteine und der Viskosität. Anders dagegen bezüglich der roten Blutkörperchen; während es bei normalen und muskelreduzierten Fröschen nur zu einem mäßig starken Sinken derselben als Folge des Aderlasses kommt, stürzt der Erythrocytenwert der Aderlaßfrösche gewaltig; parallel hierzu verschiebt sich der Hämatokrit. Wie sind die Erythrocytenbefunde in obigen Versuchen zu bewerten? Zunächst sei hervorgehoben, daß die Froscherythrocyten große, die menschlichen an Umfang weit übertreffende Gebilde sind und infolgedessen leicht in verengten Kapillargebieten stecken bleiben werden, wodurch eine Verteilungserythropenie hervorgerufen werden kann. So möchten wir zum Teil die Abnahme der roten Blutkörperchen bei den normalen und muskelreduzierten Fröschen nach Aderlaß erklären. Wie aber ist der gewaltige Blutkörperchensturz einige Stunden nach erfolgter Entleberung zu verstehen? Zur Klärung dieser Frage haben wir unter dem Kapillarmikroskop die Blutströmung in den Schwimmhäuten und dem Mesenterium verfolgt und außerdem Milz und Knochenmark histologisch untersucht. Schon bei bloßer Betrachtung der mesenterialen Darmgefäße entleberter Frösche fiel eine erhebliche Stauung auf. Während nun in den Schwimmhautkapillaren die Strömung der roten Blutkörperchen eine normale ist, stagniert das Blut in den erweiterten Splanchnikusgefäßkapillaren hochgradig. Die Erythocyten liegen hier dicht zusammengepreßt und nur ein schmaler randständiger Serumstrom, teils in normaler Richtung, teils rückläufig, untermischt mit einigen wenigen Blutkörperchen, ist sichtbar. Das Bild entspricht einer ausgesprochenen Kapillarerweiterung und -verstopfung durch sich immer erneut einzwängende Erythrocyten. Dem gleicht der histologische Befund in der Milz, die vollgepfropft ist von Erythrocyten, die in allen Pulpanischen zu Konglomeraten zusammengeballt sind. Das Knochenmark zeigt keine Veränderung. Die Entleberung führt also auch bei Fröschen zu erheblicher Stauung im Pfortaderquellgebiet, und diese wieder bedingt eine Verteilungserythropenie derart, daß sich ein Teil der Blutkörperchen in den erweiterten Splanchnikusgefäßkapillaren ansammelt. Damit war die sonst erlaubte Verwertung der Blutkörperchenbefunde bei normalen

und entleberten Aderlaßfröschen hinsichtlich der Orientierung über den Blutwassergehalt nicht mehr möglich. Die Senkung der Blutkörperchenzahl nach Aderlaß konnte nicht wie sonst auf Wassereinstrom bezogen werden, um so weniger, als besonders bei den entleberten Fröschen der Füllungszustand des Herzens während der Diastole in sichtbarer Weise abnahm.

Da wir aber über den Stand des Serumwassergehaltes informiert sein müssen, um zu einer eindeutigen Beurteilung der verschiedenen Serumeiweißwerte bei gleichen Fröschen und der entsprechenden Werte bei Vergleichsfröschen zu gelangen, d. h. zur richtigen Deutung der in Tabelle 4 wiedergegebenen Versuche, mußte nach einer Methode gefahndet werden, die diesen Forderungen Rechnung trägt. Griesbach[1]) hat zur Bestimmung der Gesamtblutmenge beim Menschen eine Methode angegeben, die darauf beruht, daß 4 Minuten nach intravenöser Injektion von 10 ccm einer 1⁰/₀igen Kongorotlösung das Serum kolorimetrisch mit einer Standardlösung verglichen und aus der Verdünnung der Serumfarblösung mit Hilfe des Hämatokriten die Blutmenge bestimmt wird. Wir haben diese Methode, die sich nach Versuchen von Herzfeld[2]) an der hiesigen Klinik für den Menschen als brauchbar erwiesen hat, für den Frosch derart modifiziert, daß wir 0,5 ccm der 1⁰/₀igen Kongorotlösung intrakardial injizierten, nach 4 Minuten 0,5 ccm Blut durch Herzpunktion entnahmen, in ein dünnes U-Röhrchen füllten und nach 20 Minuten zentrifugierten. Gleichzeitig wurde der Hämatokrit bestimmt. Als Vergleichsstandardlösungen stellten wir uns Verdünnungen der 1⁰/₀igen Kongorotlösung von der Konzentration 1 : 3, 1 : 3,5, 1 : 4, 1 : 4,5 usw. bis 1 : 12 her, füllten dieselben in Glasröhrchen von gleichem Lumen und gleicher Glasdicke wie die benutzten U-Röhrchen und bestimmten durch kolorimetrischen Vergleich die zueinander passenden Farbintensitäten. Die zur Blutmengenbestimmung führende Rechnung war folgende:

Beispiel.

Abgelesene Verdünnung 1 : 5,5, Hämatokrit 30 : 70.

$$\text{Serummenge} = 5,5 \cdot 0,5 = 2,75 \text{ ccm.}$$

$$\text{Blutmenge} = \frac{275}{70} = 3,93 \text{ ccm.}$$

Mit Hilfe dieser für Kleintiere modifizierten Griesbachschen Methode stellten wir folgende Versuche an.

1) W. Griesbach, Verhdlgen. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1921, S. 533.
2) A. Herzfeld, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 35, S. 1272.

I. Blutmengenbestimmung an normalen Fröschen.

Tabelle 5.

Gewicht in g	Hämatokrit	Abgelesene Verdünnung der Kongorotlösung	Serummenge in ccm	Blutmenge in ccm	Verhältnis der Blutmenge zum Körpergewicht
47	23 : 77	1 : 5,5	2,7	3,5	1 : 13,4
58	33 : 67	1 : 5,5	2,7	4,0	1 : 14,5
63	35 : 65	1 : 6	3,0	4,6	1 : 13,7
69	29 : 71	1 : 7	3,5	4,9	1 : 14,1
84	38 : 62	1 : 7.5	3,7	6,0	1 : 13,9
45	25 : 75	1 : 5	2,5	3,3	1 : 13,6
70	29 : 71	1 : 7	3,5	5,0	1 : 14

Danach beträgt also die Blutmenge normaler Frösche ungefähr $^1/_{14}$ des Körpergewichtes.

II. Blutmengenbestimmung an entleberten Fröschen.

Vor der Entleberung wurden 0,1—0,2 ccm Blut aus dem Herzen zur Hämatokritbestimmung entnommen. Dieser Hämatokrit wurde der Berechnung des Gesamtblutes zugrunde gelegt, da der nach Entleberung gewonnene Hämatokritwert aus den oben angeführten Gründen nicht mehr einwandfrei gewesen wäre. Die Blutmengenbestimmung erfolgte sogleich nach beendeter Leberexstirpation, so daß mit einem wesentlichen Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe in der Zwischenzeit nicht zu rechnen ist. Die normale Blutmenge des betreffenden Frosches wurde errechnet nach $x = \frac{\text{Körpergewicht}}{14}$.

Tabelle 6.

Gewicht in g	Hämatokrit	Verdünnung der Kongorotlösung	Serummenge in ccm	Blutmenge in ccm	Normale Serummenge in ccm errechnet	Normale Blutmenge in ccm errechnet
96	31 : 69	1 : 6,5	3,2	4,6	4,7	6,8
77	27 : 73	1 : 5,5	2,7	3,7	4,0	5,5
64	35 : 65	1 : 4	2,0	3,0	3,0	4,6
79	25 : 75	1 : 5,5	2,7	3,6	4,2	5,6

Die Protokolle ergeben, daß Frösche durch die Exstirpation der Leber eine Einbuße in ihrem Gesamtblut- bzw. Serumbestande um ungefähr ein Drittel erleiden.



III. Blutmengenbestimmung an Aderlaßfröschen.

a) Aderlaß an Normalfröschen.

Tabelle 7.

Gewicht in g	Zeit	Größe des Aderlasses in ccm	Erythro-cyten-zahl	Häma-tokrit	Serum-menge bestimmt in ccm	Normale Serum-menge in ccm errechnet	Normale Blut-menge in ccm errechnet
57	9h 15′	0,6	350 000	30 : 70	2,5	2,8	4.0
	nach 5 Std.		240 000	21 : 79			
70	9h 05′	0.5	310 000	31 : 69	3.2	3.4	5.0
	nach 5 Std.		210 000	19 : 81			
72	11h 25′	0,6	290 000	28 : 72	3.0	3,7	5.1
	nach 6 Std.		200 000	20 : 80			
48	8h 35′	0.4	280 000	26 : 74	2,0	2.5	3.4
	nach 6 Std.		180 000	17 : 83			
69	8h 35′	0.6	250 000	28 : 72	3.0	3.5	4.9
	nach 8 Std.		200 000	24 : 76			

In diesen Versuchen sowie in denjenigen der Tabelle 8 haben wir von einer Berechnung der Gesamtblutmenge aus der bestimmten Serummenge abgesehen, da der hierzu erforderliche Hämatokrit beim Frosch nach Aderlaß nicht als einwandfreie Grundlage angesehen werden kann. Zur Ermittlung von Änderungen im Flüssigkeitsbestande des Blutes beim Frosch nach Aderlaß genügt uns zudem vollständig die Kenntnis seiner Serummenge vor und nach diesem Eingriff.

Aus den Versuchen geht hervor, daß nach mäßigem Aderlaß in der in den Versuchen der Tabelle 4 innegehaltenen Zeitspanne ein merklicher Wassereinstrom ins Gefäßsystem nicht statthat. Der Frosch ist also um diese Jahreszeit ein in seinem Wasserhaushalt träges Tier.

b) Aderlaß an entleberten Fröschen.

Tabelle 8.

Gewicht in g	Zeit	Größe des Aderlasses in ccm	Erythro-cyten-zahl	Häma-tokrit	Serum-menge bestimmt in ccm	Normale Serum-menge in ccm errechnet	Normale Blut-menge in ccm errechnet	Bemerkungen
64	8h 50′	0,5	300 000	40 : 60	1,7	2,8	4,6	9h 00′ Entleberung.
	nach 5 Std.		80 000	8 : 92				
108	12h 30′	0,8	—	36 : 64	2,7	4,9	7,7	12h 45′ Entleberung.
	nach 5 Std.		—	6 : 94				

Gewicht in g	Zeit	Größe des Aderlasses in ccm	Erythrocytenzahl	Hämatokrit	Serummenge bestimmt in ccm	Normale Serummenge in ccm errechnet	Normale Blutmenge in ccm errechnet	Bemerkungen
89	10^h 10′	0,7	250 000	33 : 67	2,0	4,2	6,3	10^h 20′ Entleberung.
	nach 6 Std.		40 000	6 : 94				
75	9^h 05′	0,6	330 000	31 : 69	2,0	3,6	5,3	9^h 25′ Entleberung.
	nach 6 Std.		60 000	5 : 95				
62	10^h 45′	0,6	290 000	28 : 72	1,7	3,2	4,4	11^h 00′ Entleberung.
	nach 8 Std.		40 000	5 : 95				

Entleberte Frösche gleichen ebenfalls nach Aderlaß in den ersten Stunden des Versuches weder den durch den Aderlaß noch durch die Entleberung erlittenen Flüssigkeitsverlust des Blutes aus.

Diese Bestimmungen, die uns einen ungefähren Einblick in den Wasserhaushalt der Frösche unter verschiedenen pathologischen Bedingungen verschaffen, setzen uns instand, die in Tabelle 4 wiedergegebenen Versuchsergebnisse richtig zu beurteilen. Da ein nennenswerter Wassereinstrom nach mäßigem Aderlaß bei normalen oder gewebereduzierten Fröschen in den ersten 8 Stunden nicht statthat, wie aus dem Vergleich der Tabellen 5—8 hervorgeht, so dürfen wir in den Versuchen der Tabelle 4 nur dort einen Eiweißeinstrom in die Blutbahn annehmen, wo die Serumeiweißwerte des gleichen Tieres absolut ansteigen. Das ist in den 25 mitgeteilten Protokollen nur dreimal (Nr. 3a, 4b, 9b) der Fall, einmal bei einem Normaltiere, die anderen Male bei einem entleberten. In allen übrigen Versuchen sinkt der Serumeiweißwert. Die Ursache dieser Abnahme der Refraktion kennen wir nicht. Wir können nur aus folgendem Versuch ersehen, daß nach mäßig starken Aderlässen in Abständen von je 12 Stunden zunächst eine Abnahme der Serumeiweißkörper statthat, der nach 24 Stunden eine weiterhin zunehmende Steigerung der Refraktometerwerte folgt.

Versuch vom 1. VIII. 1922.

Frosch, 52 g Gewicht, ♂.

8^h 00′ a. m.	Aderlaß von	0,5 ccm,	refraktometrisch:	4,68 % Serumeiweiß.
Nach 12 Std.	Herzpunktion	0,2 »	»	3,38 » »
» 24 »	»	0,3 »	»	5,09 » »
» 36 »	»	0,5 »	»	5,44 » »

Wenn auch die Versuche der Tabelle 4 einen Unterschied von normalen, entleberten und muskelreduzierten Fröschen bezüglich ihres

Verhaltens im Serumeiweißbestand nach Aderlaß nicht erkennen lassen, so geben sie infolge meist auftretender Hypoproteinämie keine genügend einwandfreie Antwort auf die Frage nach der Bedeutung von Leber und Muskulatur für den Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumeiweißkörper. Um diese Verhältnisse klarer zur Darstellung zu bringen, gingen wir in einer weiteren Versuchsreihe so vor, daß wir durch wiederholte Aderlässe mit nachfolgender Injektion der gleichen Menge Ringerlösung den Serumeiweißwert der Frösche auf ungefähr $^1/_4$ oder noch weniger herabminderten und nun fortlaufend in kleinen, durch Herzpunktion entnommenen Blutproben das Verhalten der Serumproteine verfolgten. Den entleberten Fröschen wurde entsprechend dem Blutverluste durch die Organexstirpation mehr Ringerlösung injiziert. Tabelle 9 gibt eine Anzahl solcher Versuche wieder.

Tabelle 9.

Nr.	Gewicht in g	Zeit des Aderlasses	Größe in ccm	Zeit der injizierten Ringerlösung	Menge in ccm der injizierten Ringerlösung	Erythrocyten	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt des Aderlaßblutes (refraktometrisch)	Viskosität des Serums	Bemerkungen
					A. Normalfrösche.					
1	54	9h 50′	1,8	9h 52′	1,8	350 000	33 : 67	2,04 %	1,35	—
		10h 00′	1,5	10h 02′	1,5	160 000	15 : 85	1.10 »	1,20	—
		10h 10′	1.0	10h 12′	1.0	90 000	7 : 93	0,55 »	1,10	—
		10h 25′	0,4			60 000	5 : 95	**0,51** »	1,10	—
		12h 30′	0,3			60 000	4 : 96	**1,17** »	1,10	—
		4h 30′	0,3			50 000	4 : 96	1,34 »	1,20	—
		8h 30′	0.4			—	—	1,45 »	1,20	—
		nach 12 Std.	0,4			40 000	3 : 97	1,91 »	1,20	—
2	59	9h 40′	1,5	9h 45′	1,5	370 000	29 : 71	3,06 »	1,40	—
		9h 50′	1,5	9h 55′	1,5	—	—	—	—	—
		10h 00′	1,0	10h 05′	1,0	110 000	8 : 92	0,96 »	1,15	—
		10h 20′	0,3			80 000	6 : 94	**0,82** »	1,10	—
		12h 20′	0,3			80 000	6 : 94	**2,54** »	1,20	—
		4h 25′	0,4			70 000	5 : 95	2,71 »	1,20	—
3	62	10h 20′	1,5	10h 22′	1,5	400 000	31 : 69	2,24 »	1,35	—
		10h 30′	1,5	10h 32′	1,5	210 000	16 : 84	1,25 »	1,20	—
		10h 38′	1,0	10h 40′	1,0	160 000	13 : 87	0,74 »	1,10	—
		10h 48′	1,0	10h 50′	1,0	130 000	11 : 89	0,66 »	1,10	—
		11h 05′	0,3			120 000	9 : 91	**0,62** »	1,10	—
		1h 05′	0,3			120 000	8 : 92	**1,58** »	1,15	—
		5h 05′	0,3			110 000	8 : 92	1,67 »	1,20	—
		9h 05′	0,3			—	—	1,74 »	1,20	—
		nach 12 Std.	0,4			100 000	7 : 93	2,11 »	1,20	—

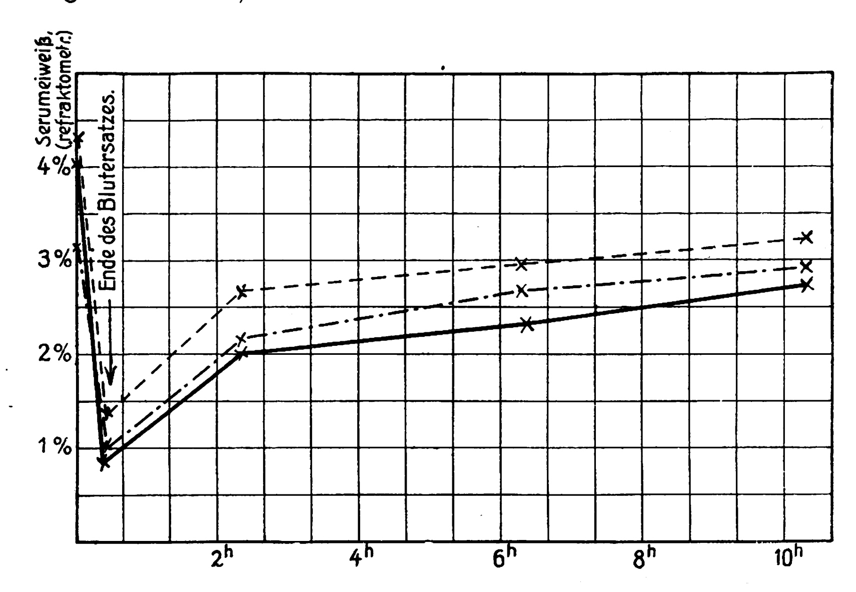
Nr.	Gewicht in g	Zeit des Aderlasses	Größe in ccm	Zeit der injizierten Ringerlösung	Menge in ccm	Erythrocyten	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt des Aderlaßblutes (refraktometrisch)	Viskosität des Serums	Bemerkungen
				B. Entleberte Frösche.						
4	98	8h 30′	1,0			340 000	33 : 67	4,37 %	1,70	8h 35′ Entleberung.
		8h 42′	1,0	8h 50′	3,0	290 000	31 : 69	4,05 »	1,60	—
		9h 00′	1,0	9h 05′	1,5	180 000	17 : 83	2,13 »	1,40	—
		9h 20′	1,0	9h 23′	1,5	—	—	1,25 »	1,20	—
		9h 45′	1,0	9h 50′	1,0	—	—	1,16 »	1,20	—
		10h 10′	0,3			60 000	5 : 95	**0,94** »	1,20	—
		12h 10′	0,3			60 000	5 : 95	**2,13** »	1,30	—
		4h 10′	0,3			50 000	5 : 95	2,49 »	1,30	—
		8h 10′	0,3			—	—	2,59 »	1,30	—
		nach 12 Std.	0.3			40 000	4 : 96	3,12 »	1,30	—
5	86	9h 30′	1,0			350 000	38 : 62	2,24 »	1,30	9h 35′ Entleberung.
		9h 45′	1,0	9h 50′	3,0	240 000	—	2,04 »	1,25	—
		10h 00′	1,0	10h 05′	1,5	180 000	18 : 82	0,68 »	1,10	—
		10h 20′	0,7	10h 25′	1,2	120 000	13 : 87	0,62 »	1,10	—
		10h 40′	0,3			60 000	7 : 93	**0,57** »	1,10	—
		12h 40′	0,3			60 000	7 : 93	**1,28** »	1,20	—
		4h 40′	0,3			50 000	6 : 94	1,56 »	1,20	—
		8h 40′	0,4			50 000	—	1,96 »	1,20	—
6	67	10h 00′	1,5			370 000	29 : 71	5,24 »	1,70	10h 15′ Entleberung.
				10h 25′	3,0	—	—	—	—	—
		10h 40′	1,5	10h 42′	1,5	130 000	10 : 90	1,73 »	1,25	—
		10h 55′	0,3			80 000	7 : 93	**1,12** »	1,20	—
		12h 55′	0,3			60 000	6 : 94	**2,49** »	1,35	—
		5h 00′	0,3			70 000	6 : 94	2,97 »	1,40	—
		9h 00′	0,3			—	—	3,13 »	1,40	—
		nach 12 Std.	0,3			60 000	6 : 94	3 35 »	1,40	—
7	84	8h 40′	1,0			300 000	31 : 69	2,18 »	1,35	8h 45′ Entleberung.
		8h 55′	0,5	8h 57′	3,0	230 000	23 : 77	2,13 »	1,35	—
		9h 10′	1,0	9h 15′	1,5	—	—	0,55 »	1,15	—
		9h 25′	0,3			70 000	8 : 92	**0,49** »	1,10	—
		11h 25′	0,3			60 000	6 : 94	**1,54** »	1,20	—
		3h 30′	0,4			60 000	7 : 93	1,98 »	1,20	—



Nr.	Gewicht in g	Zeit des Aderlasses	Größe in ccm	Zeit der injizierten Ringerlösung	Menge in ccm	Erythrocyten	Hämatokrit	Serumeiweißgehalt des Aderlaßblutes (refraktometrisch)	Viskosität des Serums	Bemerkungen
				C. Muskelreduzierte Frösche.						
8	42	$10^h 45'$	1,5	$10^h 48'$	1,5	310 000	30 : 70	2,84 %	1,45	$10^h 55'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		$11^h 05'$	0,8	$11^h 08'$	1,0	140 000	14 : 86	0,94 »	1,15	—
		$11^h 20'$	0,3			80 000	8 : 92	**0,72** »	1,10	—
		$1^h 20'$	0,3			70 000	8 : 92	**1,46** »	1,15	—
		$5^h 20'$	0,4			70 000	7 : 93	1,74 »	1,20	—
9	60	$9^h 40'$	2,0	$9^h 45'$	2,0	340 000	31 : 69	3,23 »	1,50	$9^h 50'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		$10^h 00'$	1,5	$10^h 05'$	1,5	170 000	14 : 86	1,25 »	1,25	—
		$10^h 20'$	0,3			100 000	9 : 91	**0,71** »	1,15	—
		$12^h 20'$	0,3			90 000	9 : 91	**2,00** »	1,20	—
		$4^h 20'$	0,3			—	—	2,28 »	1,20	—
		$8^h 30'$	0,3			90 000	8 : 92	2,64 »	1,25	—
10	57	$11^h 30'$	1,0	$11^h 33'$	1,0	380 000	36 : 64	2,44	1,35	$11^h 40'$ Amputation beider Oberschenkel hoch oben.
		$11^h 45'$	1,5	$11^h 50'$	1,5	—	—	—	—	—
		$12^h 00'$	1,0	$12^h 05'$	1,0	120 000	13 : 87	0,89 »	1,15	—
		$12^h 15'$	0,3			90 000	10 : 90	**0,74** »	1,10	—
		$2^h 15'$	0,3			90 000	9 : 91	**1,49** »	1,15	—
		$6^h 15'$	0,3			—	—	1,56 »	1,15	—
		$10^h 20'$	0,3			—	8 : 92	1,95 »	1,20	—
		nach 12 Std.	0,4			80 000	8 : 92	2,29 »	1,20	—

Diese Versuche lassen eindeutig erkennen, daß normale, entleberte und in ihrer Muskelsubstanz erheblich reduzierte Frösche, deren Serumeiweißgehalt durch wiederholte Aderlässe mit nachfolgender Injektion gleicher Mengen von Ringerlösung bedeutend herabgesetzt worden war, in gleicher Weise die zu Verlust gegangenen Serumeiweißkörper ersetzen; und zwar findet in den ersten 2 Stunden nach diesem Eingriff ein erheblicher Eiweißeinstrom in die Blutbahn statt; in den folgenden Stunden

verläuft die Kurve des Eiweißeinstromes zunehmend flacher (vgl. auch Kurve 1, in der drei weitere Versuche graphisch dargestellt sind).



Kurve 1. Kurven der Serumeiweißwerte nach partiellem Blutersatz durch Ringerlösung bei normalem —, entlebertem --- und muskelreduziertem ·-· Frosch (Versuch Nr. 11, 12 und 13).

Das Resultat unserer Untersuchungen an normalen Fröschen steht in guter Übereinstimmung mit tierexperimentellen Ergebnissen von Morawitz[1]). Morawitz hat bei Hunden durch kräftige Aderlässe bei gleichzeitiger Infusion von mit Blutkörperchenbrei angereicherter, isovisköser Lockelösung den Eiweißgehalt des Plasmas von 6% auf 2% herabmindern können und beobachtet, daß der Organismus die Fähigkeit hat, den normalen Eiweißgehalt des Plasmas nach solch künstlicher Herabsetzung desselben wieder herzustellen, und zwar auch im Hunger. Auch in diesen Hundeversuchen war in den ersten Stunden der Eiweißeinstrom am lebhaftesten: später erfolgte der Anstieg der Serumeiweißwerte wesentlich langsamer. Fernerhin konnte Morawitz durch fraktionierte Bestimmung der Albumine und Globuline nach der Methode von Spiro und Porges die Beobachtung machen, daß der Wiederersatz der Albumine und Globuline nicht gleichmäßig stattfindet, vielmehr derart, daß in

1) P. Morawitz, Beitr. z. chem. Physiol. u. Patholog. 1906, Bd. 7, S. 153.

den ersten Stunden nach der Durchspülung eine starke Vermehrung der als Albumine charakterisierten (Salzfällungsmethode) Serumproteine einsetzt, während die späterhin erfolgende langsame Zunahme der Serumeiweißkörper hauptsächlich auf Vermehrung der Globuline beruht. Wenn auch die mit Hilfe des kleinen Heßschen Apparates für den Frosch ermittelten Viskositätsgrade in ihrer Übertragung auf den jeweiligen Gehalt des Serums an jenen Körpern, die wir mit Hilfe einiger chemischer und physikalischer Merkmale als Albumine und Globuline zu bezeichnen pflegen, nur mit Vorbehalt zu verwenden sind, so glauben wir doch mit einiger Wahrscheinlichkeit aus dem sehr langsamen Anstieg der stark herabgesetzten Viskosität nach Aderlaß selbst bei kräftigem Eiweißeinstrom, sowie aus der auffallenden Differenz des Viskositätsgrades bei gleichem Refraktometerwert im Blute in der Periode der Serumverdünnung und des Eiweißeinstromes auf das Prävalieren von durch niedrige Viskosität gekennzeichneten albuminartigen Stoffen unter den in die Gefäßbahn diffundierenden Körpern in Bestätigung der Morawitzschen Versuche schließen zu dürfen.

Die oben mitgeteilten Versuche berechtigen wohl zu dem Schlusse, daß bei Kaltblütern der Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumproteine nicht an ein bestimmtes Organ gebunden ist. Sowohl die totale Leberexstirpation, kombiniert mit partieller Ausschaltung des Pfortaderquellgebietes, wie die Amputation großer Muskelabschnitte verhindern beim Frosch nicht, daß nach kräftigen Aderlässen mit nachfolgender Auffüllung des Gefäßgebietes durch Ringerlösung unter diesen Bedingungen reduzierten Gewebszustandes ein starker Eiweißeinstrom in die Blutbahn einsetzt. Diese Beobachtung zwingt zur Annahme, daß die Restitution der Serumproteine bei Kaltblütern eine nahezu ubiquitäre Zellfunktion ist. Im gleichen Sinne sprechen die Versuche von Williamson, Heck und Mann[1]), die leberexstirpierten Tieren Blut entnommen, dasselbe defibriniert und in den Kreislauf zurückgebracht haben. Eine Unentbehrlichkeit der Leber für die sofortige Regeneration des Fibrinogens, bestimmt durch die Menge des erhaltenen Fibrins, konnten sie nicht feststellen.

Wie eingangs erwähnt, ist von der Frage nach dem Orte des Eiweißeinstromes jene nach seiner Bildungsstätte zu trennen. Über diese geben unsere Versuche keinen direkten Aufschluß. Immerhin möchten wir der Ansicht Ausdruck geben, daß die Annahme, Bil-

1) C. Williamson, J. Heck und C. Mann, Americ. journ. of physiolog. 1922, Bd. 59, Nr. 1, S. 487 (Referat in Ber. über d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakologie 1922, Bd. XIII, Hft. 3/4, S. 198).

dungsstätte und Ausscheidungsort der Serumproteine lokalisatorisch nach Organen zu trennen, auf Schwierigkeiten stößt. Denn einmal ist Reservezelleiweiß in Form von allen Zellen gemeinsam zukommenden »Umsatzeiweißes« bislang nicht bekannt und dann kommen in den als Ausscheidungsorten vornehmlich inbetracht kommenden Gewebezellen, den Leber- und Muskelzellen, wohl globulinartige Körper vor (Fürth[1]), Pohl[2])), nicht aber die bei schnellem Wiederersatz zunächst vorherrschenden Albumine. Zumindest wird man die Fähigkeit eines Umbaues präformierter, in den verschiedenen Gewebezellen vorhandener Eiweißkörper zu Serumproteinen als eine im Organismus weit verbreitete zugeben müssen; damit ist aber schon die Grenze zwischen Bildungs- und Abscheidungsstätten der Serumproteine im Prinzip gefallen.

In diesem Zusammenhange sei noch die weitere Beobachtung von Morawitz[3]) erwähnt, daß in der Lymphe des Ductus thoracicus normaler Hunde das Verhältnis der Globuline zu Albuminen fast das gleiche wie im Blutplasma ist, also auch jene nicht als Quelle der einströmenden Proteine von Albumincharakter inbetracht kommt.

Unsere Beobachtungen geben auch noch nach einer anderen Richtung einen Hinweis ab. Die physiologische Bedeutung der Serumproteine ist wenig geklärt. Meist erblickt man in ihnen das Nährmaterial der Gewebezellen, besonders seit Carrel das Kultivieren von Gewebsstücken im Blutplasma gelungen ist. Der schnelle Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumeiweißkörper spricht nicht dafür, daß die Funktion dieser Stoffe allein eine zentrifugale ist. Wir möchten vielmehr annehmen, daß die Bedeutung der Serumproteine nicht nur außerhalb, vielmehr auch innerhalb des Blutes liegt. Das Blut bedarf ihrer zur Ausführung spezifischer Funktionen, z. B. zur konstanten Aufrechterhaltung eines bestimmten Viskositätsgrades, des Quellungsdruckes, der Oberflächenspannung usf. In diesem Sinne möchten wir das Blut als Gewebe und das Serumeiweiß als das ihm eigene Gewebsplasma ansehen.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine normale Physiologie des Froschblutes hinsichtlich seiner geformten und flüssigen Bestandteile gegeben.

2. Normale, entleberte und in ihrer Muskelsubstanz reduzierte Frösche verhalten sich nach mäßig starkem Aderlaß hinsichtlich

1) O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 113.
2) J. Pohl, Beitr. z. chem. Physiol. u. Patholog. 1906, Bd. 7, S. 381.
3) P. Morawitz, a. a. O.

ihres Serumeiweißgehaltes gleich: in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche sinkt derselbe innerhalb der inbetracht kommenden Versuchszeit. Diese Abnahme der Serumproteine ist nicht auf Wassereinstrom zu beziehen, sondern eine absolute, wie durch Bestimmung der Gesamtblutmenge ermittelt werden konnte.

3. Die Erythrocytenwerte sind bei entleberten Fröschen nach Aderlaß als Maß für die Serummenge nicht zu verwerten, da es im Pfortaderquellgebiet zu einer erheblichen Stauung mit Kapillarerweiterung und Erythrocytenansammlung kommt (Verteilungserythropenie).

4. Zur eindeutigen Beurteilung der Serum- bzw. Blutmenge unter pathologische Bedingungen gesetzter Frösche wird eine Modifikation der Blutmengenbestimmung nach Griesbach angegeben.

5. Durch häufige Aderlässe mit nachfolgender Injektion gleicher Mengen von Ringerlösung läßt sich bei Fröschen der Serumeiweißwert auf $^1/_4$ und weniger herabmindern. Verfolgt man nach solcher Vorbehandlung den Refraktometerwert im Serum, so zeigt sich, daß bei normalen, entleberten und muskelreduzierten Fröschen in gleicher Weise in den ersten Stunden ein starker Eiweißeinstrom, in den folgenden ein langsamer in die Blutbahn einsetzt. Nach dem Verhalten der Viskosität zu urteilen, handelt es sich wahrscheinlich vornehmlich um albuminartige Stoffe.

6. Aus den Versuchen wird geschlossen, daß der Wiederersatz zu Verlust gegangener Serumproteine nicht an ein Organ gebunden ist, vielmehr eine nahezu ubiquitäre Zellfunktion darstellt.

7. Eine scharfe Trennung zwischen Ausscheidungsorten und Bildungsstätten von Serumeiweißkörpern ist nicht möglich.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.
(Direktor: Prof. H. Leo.)

Über die entzündungswidrige Wirkung der Kieselsäure und ihre Beeinflussung durch Calcium.

Von

H. Leo, H. von Carnap und W. Hesse.

(Eingegangen am 8. X. 1922.)

Der eine[1]) von uns hat bereits an anderer Stelle kurz über Versuche berichtet, welche die entzündungswidrige Wirkung der Kieselsäure, die von Luithlen[2]) wahrscheinlich gemacht war, beweisen. Als Kieselsäurepräparat diente bei diesen gemeinsam mit Herrn Reinhard angestellten ersten Versuchen die mit etwas HCl eben angesäuerte offizinelle Lösung von Natrium silicicum.

Bei unserer Fortsetzung dieser Versuche verwandten wir außerdem das Natr. silic. purissimum Merck, sowie zwei von der chemischen Fabrik von Heyden dargestellte Präparate, nämlich das Präparat Nr. 449, welches 13% SiO_2 (1,6% lösliche und 11,4% quellbare) und 87% Eiweißderivate enthält, und das Präparat Nr. 313, welches eine kolloide Kieselsäurelösung mit einem Gehalt von 1% SiO_2 darstellt. Wie wir vorgreifend bemerken, erwies sich letzteres Präparat Nr. 313 den übrigen bei weitem überlegen, so daß wir es in der Folge ausschließlich verwandten. Als Testobjekt der Entzündung wurde die durch Senföleinträufelung entzündete Konjunktivalschleimhaut von Kaninchen benutzt. Die Präparate der SiO_2 wurden meist per os einverleibt, nur in einigen besonders vermerkten Versuchen intravenös oder lokal.

---

1) H. Leo, Synergismus und Antagonismus in der Balneologie. Allg. med. Zentralzeitschr. 1921, Nr. 42.

2) J. Meyer und Gottlieb, Lehrbuch der Ph. 1920, S. 561.

I. Versuchsreihe.

Fünf Kaninchen erhalten morgens um 11 Uhr je einen Tropfen Senföl in ein Auge. $^1/_2$ Stunde später, nachdem sich bereits ein erhebliches entzündliches Ödem der Konjunktiva und der angrenzenden Haut ausgebildet hat, werden die Tiere in nachstehender Weise behandelt.

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV	Tier V (Kontrolltier
Gewicht .	1400 g	1500 g	1500 g	1500 g	1500 g
Gabe . . .	17 ccm Präparat Heyden 449	100 ccm Präparat Heyden 449	30 ccm Wassserglaslösung	15 ccm Präparat Heyden 313	—
Dosis SiO_2	0,15 g	0,9 g	0.15 g	0,15 g	—

3^h 00′ p. m. zeigt sich bei Tier I, II, III und V starkes Ödem und starke Rötung der Konjunktiva sowie Trübung der Hornhaut; während diese Erscheinungen bei Tier IV geringer sind. Den Tieren wird dann sofort und nochmal um 6^h 30′ p. m. die gleiche Dosis SiO_2 gegeben wie morgens. Bei IV war um 6^h 30′ p. m. bereits eine sichtliche Besserung gegenüber den anderen Tieren festzustellen.

2. Tag, 10^h 00′ a. m.: Beim Kontrolltier Auge fest verklebt, und es entleert sich beim gewaltsamen Öffnen der Lidspalte dickes eitriges Sekret. Hornhaut stark getrübt. Konjunktivalschleimhaut erheblich geschwollen und gerötet. Bei I und II gleicher Befund, Trübung der Hornhaut etwas geringer, bei III ist auch die Schwellung und Rötung etwas geringer. IV zeigt sichtliche Besserung gegenüber den anderen; Auge im Lidwinkel etwas verklebt, Ödem und Rötung sehr zurückgegangen, Hornhauttrübung ganz gering. Einmalige Gabe von SiO_2 wie am Tage vorher.

3. Tag, 10^h 00′ a. m.: Bei I, II und V Zustand wie gestern, III ist durch Eindringen der Lösung in die Lunge eingegangen. IV: Auge offen, Ödem verschwunden, nur noch Andeutung einer Hornhauttrübung, Auge fast normal.

5. Tag, 10^h 30′ a. m.: Konjunktivitis bei I, II und V unverändert, Lidspalte noch vollkommen verklebt. Bei IV Apertur des Auges etwas verkleinert, sonst Auge normal.

6. Tag, 10^h 00′ a. m.: Bei IV Auge völlig normal, bei I, II und V der gleiche Zustand wie gestern. Auch am 9. Tage bei I, II und V Lidspalte noch durch eitriges Sekret verklebt.

Dieser Versuch zeigt, daß bei den mit Präparat 449 behandelten Tieren sogar bei Gaben von 0,9 g SiO_2 (Tier II) keine entzündungswidrige Wirkung gegenüber dem Kontrolltier festzustellen ist. Über die Wirkung der Wasserglaslösung konnte wegen exitus des Versuchstieres kein endgültiges Ergebnis festgestellt werden. Das mit Präparat 313 behandelte Tier zeigt bereits am 1. Tage eine sichtliche Besserung und ist nach $4 \times 0{,}15$ g $SiO_2 = 4 \times 0{,}1$ g SiO_2 pro Kilogramm Gewicht am 6. Tage bereits völlig geheilt.

II. Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe wurde außer der therapeutischen auch die prophylaktische Wirkung der Kieselsäure erprobt. Das unwirksame Präparat 449 wurde dabei ausgeschaltet. Statt dessen wurde einem Tier Natrium silicicum purissimum Merck gegeben. Jedes der Tiere erhielt soviel der Lösung, daß in den einzelnen Gaben je 0,2 g SiO_2 = 0,133 g bzw. 0,125 g (bei Tier III) pro Kilogramm Gewicht enthalten war.

Drei Kaninchen wird um 11^h 30′ a. m., um 2^h 00′ und 4^h 30′ p. m. SiO_2 gemäß nachstehender Tabelle zugeführt.

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV (Kontrolltier)
Gewicht . .	1500 g	1500 g	1600 g	1400 g
Gabe . . .	20 ccm Präparat 313	40 ccm Wasserglaslösung	80 ccm Natrium silicicum purissimum Merck	—
Dosis SiO_2	0,2 g	0,2 g	0,2 g	—

2. Tag, 10^h 00′ a. m.: Einmalige Gabe SiO_2 wie am Tage vorher und um 11^h 00′ a. m. jedem Tier einen Tropfen Senföl in ein Auge. 6^h 00′ p. m. ist bei I gegenüber den anderen insofern eine Besserung der Entzündung zu erkennen, als die Lider nicht verklebt sind.

3. Tag: Den Tieren wird um 10^h 30′ a. m., 12^h 00′ mittags, 2^h 00′ und um 4^h 00′ p. m. die oben angegebene Menge SiO_2 zugeführt. Beim Kontrolltier ist um 10^h 00′ das Auge fest verklebt; beim gewaltsamen Öffnen der Lidspalte entleert sich dickes eitriges Sekret. Die Konjunktivalschleimhaut ist dick geschwollen und gerötet, die Hornhaut hochgradig getrübt, die Apertur des Auges stark verkleinert. III zeigt den gleichen Zustand, nur das Sekret ist etwas spärlicher. Als etwas, wenn auch nicht erheblich, geringer ist die Entzündungserscheinung bei II anzusprechen. I zeigt jedoch eine erhebliche Besserung; die Lidspalte ist nicht verklebt, kein eitriges Sekret, Ödem und Rötung der Konjunktiva gering, die Apertur wenig verkleinert, Hornhaut sichtlich weniger getrübt als bei II, III und IV.

4. Tag: Beim Kontrolltier und III Zustand wie gestern, kein Unterschied zwischen beiden. Bei II ist das Ödem etwas geringer, im übrigen bestehen die gleich starken Erscheinungen. I zeigt weiter eine offensichtliche Besserung. Keine Verklebung, kein Sekret, keine Schwellung. Es besteht nur noch eine geringe Rötung der Konjunktivalschleimhaut und ganz geringe Trübung der Hornhaut, sonst ist das Auge normal.

5. Tag, 10^h 00′ a. m.: Bei II, III und IV der gleiche Zustand wie gestern. Das Auge von I ist wieder normal bis auf eine ganz geringe Trübung der Hornhaut.

10. Tag, 10^h 00′ a. m.: Beim Kontrolltier Zustand unverändert. Bei III sind die Entzündungserscheinungen etwas zurückgegangen, die Lidspalte ist nur noch wenig verklebt. II zeigt Besserung, nur noch spärliches



Sekret, keine Verklebung der Lidspalte, Rötung und Schwellung der Schleimhaut nur noch gering, Hornhaut getrübt. Das Auge von I ist völlig normal.

15. Tag: Zustand des Kontrolltieres unverändert, bei III ist das Auge nicht mehr verklebt, sonst der gleiche Zustand. II: Schwellung der Konjunktiva verschwunden, Rötung der Schleimhaut nur noch gering, Apertur verengt, Hornhaut noch getrübt, kein Sekret mehr.

Diese Versuchsreihe ergibt folgendes: Bei viermaliger, der Instillation von Senföl vorausgehender prophylaktischer, und viermaliger, nach Eintreten der Entzündung vorgenommener therapeutischer Behandlung ist bei dem mit dem Natr. silic. pur. Merck behandelten Tier ein geringer Rückgang der Entzündung nach 8 Tagen eingetreten. Diese Besserung zeigt sich bei dem mit Wasserglaslösung behandelten Tier nach 8 Tagen etwas deutlicher. Eine erstaunlich gute, entzündungswidrige Wirkung bringt wieder das Präparat Heyden 313. Am 1. Tage nach Eintreten der Entzündung ist eine offensichtliche Wirkung des Präparates zu erkennen, die von Tag zu Tag mehr in die Erscheinung tritt und nach 8 Tagen zu völliger Heilung des stark entzündeten Auges führt im Gegensatz zu den beiden anderen Siliziumpräparaten, bei deren Anwendung die Heilung auch nach 16 Tagen noch nicht erfolgt ist.

III. Versuchsreihe.

	Tier I	Tier II (Kontrolltier)
Gewicht .	2000 g	2800 g
Gabe . . .	20 ccm Präparat 313	—
Dosis SiO_2	0,2 g	—

Senföleinträufelung um 10^h 00′ a. m. Tier I erhält eine Dosis SiO_2 10^h 30′ a. m., die zweite um 2^h 30′ p. m.

5^h 00′ p. m.: Beim Kontrolltier Lidspalte durch eitriges Sekret verklebt, Apertur stark verkleinert, Konjunktivalschleimhaut stark ödematös geschwollen und gerötet, Hornhaut getrübt. Beim behandelten Tier ist die Lidspalte nicht verklebt, das Auge tränt etwas, Schwellung und Rötung der Konjunktiva erheblich geringer, Apertur weniger verengt.

2. Tag: Beim Kontrolltier Auge fest verklebt, es entleert sich beim gewaltsamen Öffnen der Lidspalte dickes eitriges Sekret. Hornhaut hochgradig getrübt. Konjunktivalschleimhaut dick geschwollen und gerötet, Apertur des Auges stark verengt. Beim behandelten Tier Schwellung kaum noch wahrnehmbar, Rötung gering, Hornhaut nur an einer kleinen Stelle getrübt.

3. Tag: Beim Kontrolltier Zustand wie gestern. Beim behandelten Tier: Schwellung der Schleimhaut verschwunden, unterer Lidrand wenig gerötet, Hornhaut ganz glatt, Auge fast normal.

6. Tag: Die Konjunktivitis des Kontrolltieres fast unverändert, Schwellung der Schleimhaut zurückgegangen, Eiterabsonderung zugenommen. Das Auge des behandelten Tieres normal bis auf eine geringe Verkleinerung der Apertur.

8. Tag: Auge des behandelten Tieres völlig normal, während das des Kontrolltieres noch sehr schwere Entzündungserscheinungen zeigt, die auch nach über 3 Wochen noch vorhanden sind.

IV. Versuchsreihe.

Eine weitere Frage war, die kleinste Dosis zu finden, die noch imstande ist, die Entzündung sichtlich zu beeinflussen. 10 ccm des Präparates 313 mit 0,1 g SiO_2 pro Kilogramm Gewicht hatten bei den bisherigen Versuchen eine offensichtliche und schnelle Besserung der Entzündung bewirkt. Deshalb wurden bei dem folgenden Versuch 0,06 g bzw. 0,03 g SiO_2 pro Kilogramm Gewicht angewandt.

Die Kaninchen erhalten die angegebene Menge SiO_2 je 3mal, und zwar $^1/_2$ Stunde und $4\,^1/_2$ Stunde nach der Senföleinträufelung, sowie am Morgen des 2. Tages.

	Tier I	Tier II	Tier III (Kontrolltier)
Gewicht	1700 g	1700 g	1800 g
Gabe	10 ccm Präparat Heyden 313	5 ccm Präparat Heyden 313	—
Dosis SiO_2	0,1 g	0,05 g	—
pro Kilogramm Gewicht	0.06 g SiO_2	0.03 g SiO_2	—

2. Tag: Bei allen drei Tieren Auge fest verklebt; es entleert sich beim Öffnen der Lidspalte dickes eitriges Sekret. Hornhaut hochgradig getrübt, Schleimhaut der Konjunktiva dick geschwollen und gerötet, Apertur des Auges verengt. Nur bei I ist das Sekret spärlicher und die Hornhauttrübung geringer.

3. Tag: Bei II und III Zustand wie gestern, das Ödem der Konjunktiva etwas geringer. I zeigt sichtliche Besserung. Lidspalte nicht verklebt, kein Sekret, Ödem verschwunden, Rötung der Konjunktiva sehr zurückgegangen, Hornhaut fast ganz glatt.

5. Tag: Die Konjunktivitis von II und III wenig verändert, Sekret etwas spärlicher, bei I weitere Besserung.

7. Tag: Bei II und III noch reichlich Sekret, Apertur des Auges noch stark verengt, Hornhaut getrübt; Rötung der Konjunktivalschleimhaut bei II geringer als beim Kontrolltier. Das Auge von I bis auf eine geringe Rötung des unteren Lidrandes und geringe Verengung der Apertur normal.

12. Tag: Die Entzündungserscheinungen von II haben sich gegenüber III etwas gebessert Bei I Auge fast normal, nur noch eine ganz geringe Rötung des unteren Lidrandes.

14. Tag: Auge von I normal. II zeigt noch eine geringe Rötung der Lidränder und Trübung der Hornhaut, Apertur des Auges verengt. Bei III die gleichen Entzündungserscheinungen, aber stärker.

Als Resultat dieses Versuches ergibt sich: Bei einem Kaninchen von 1700 g reicht eine Menge von 3 × 10 ccm des Präparats Heyden 313 = 0,18 g Gesamtmenge SiO_2 pro Kilogramm aus, um eine hochgradige Entzündung des Auges nach 3 Tagen sichtlich zu bessern und innerhalb 14 Tagen vollkommen zu heilen. 3 × 5 ccm = 0,09 g Gesamtmenge SiO_2 pro Kilogramm führen in der gleichen Zeit und unter den gleichen Bedingungen zu einer geringen Besserung, reichen aber nicht zur Heilung aus.

Zwei weitere in der gleichen Weise angestellte Versuchsreihen (V und VI) ergaben dasselbe Resultat.

VII. Versuchsreihe.

In diesem Versuch wurde die intravenöse Injektion des Präparates 313 erpropt. Roth[1]), der ebenfalls mit einem Präparat v. Heyden Nr. 313 gearbeitet hat, schied die intravenöse Injektion desselben von vornherein aus, besonders wegen zu befürchtender Embolie. Er wurde hierzu mit Recht veranlaßt durch die saure Reaktion und die schlechte Haltbarkeit des von ihm benutzten Präparates, das schwer beweglich war und nach kurzem Stehen flockige Fetzen ausfallen ließ. Das uns übersandte Präparat unterscheidet sich davon vollständig. Es ist leicht beweglich, reagiert neutral und wird weder durch Zusatz von NaOH noch von Säure getrübt. Anscheinend besitzt es unbegrenzte Haltbarkeit, da der Inhalt der uns im Oktober 1921 zugesandten Flasche heute noch keine nachweisbare Änderung zeigt. Nach Mitteilung der Fabrik v. Heyden ist dieses Präparat im Gegensatz zu der von Roth angewandten mit einem Schutzkolloid (Eiweiß) versehenen Lösung ohne ein Schutzkolloid dargestellt.

Einem Kaninchen von 1200 g Gewicht, das in früheren Versuchen als Kontrolltier gedient, an beiden Augen eine hochgradige Entzündung hatte und nur noch sehr schlecht fraß, wurde 1 ccm des Präparats in eine Ohrvene injiziert. Bereits am nächsten Tage war ein deutlicher Rückgang der Entzündungserscheinungen zu sehen. Hierauf wurden ihm 2 ccm in eine andere Ohrvene injiziert und am nächsten Tage 3 ccm. Die Besserung nahm weiter zu, das Tier wurde dabei wieder lebendiger und seine Freßlust größer. Am 7. Tage wurden dann demselben Tier 5 ccm in eine Ohrvene injiziert. Die Entzündungserscheinungen gingen immer mehr zurück, so daß am 15. Tage das eine Auge fast wieder normal war; das andere Auge, das wegen der schweren Erscheinungen verloren schien, war so

1) Therapie der Gegenwart, Oktober 1921.

weit gebessert, daß nur noch die Trübung der Hornhaut und eine Verengerung der Apertur des Auges auf die vorangegangenen Entzündungsvorgänge hinwies.

Dieser Versuch beweist also, daß die heilende Wirkung des Präparats 313 auf die entzündete Schleimhaut auch bei intravenöser Zuführung der Lösung in vollkommener Weise zur Geltung kommt. Eine Schädigung des Versuchstieres wurde nicht beobachtet. Im Gegenteil war es danach in Übereinstimmung mit anderen Beobachtungen (Kühn[1]) viel frischer, sein heruntergekommener Zustand wurde durch größere Freßlust gehoben und sein Gewicht nahm zu.

VIII. Versuchsreihe.

Es war nunmehr noch festzustellen, ob auch durch direkte lokale Einwirkung der Kieselsäurelösung auf die entzündete Konjunktivalschleimhaut die Entzündung beeinflußt werden könne, ähnlich, wie es der eine von uns[2]) für das $CaCl_2$ nachgewiesen hat.

Zwei Kaninchen von je 3200 g Gewicht erhalten um 11^h 00′ a. m. je einen Tropfen Senföl in ein Auge. Eine Stunde später, nachdem sich ein erhebliches entzündliches Ödem der Konjunktiva und der angrenzenden Haut ausgebildet hat, werden dem einen Tier 2 ccm des Präparats 313 mit kurzen Unterbrechungen in das Auge geträufelt, dem anderen Tier 2 ccm Ringerlösung. Diese Prozedur wird um 2^h 00′ und um 4^h 00′ p. m. wiederholt. Die Schwellung der geröteten Schleimhaut ist um 4^h 00′ p. m. bei beiden Tieren etwas zurückgegangen.

2. Tag, 11^h 00′ a. m.: Bei beiden Tieren Apertur des Auges verengt, die Lidränder ödematös geschwollen und gerötet, wenig Sekret. Einträufelung von SiO_2 bzw. Ringerlösung.

3. Tag: Die Entzündungserscheinungen sind bei beiden Tieren gleichmäßig zurückgegangen; die Apertur des Auges nur noch gering verengt, die Lidränder nur wenig mehr gerötet.

4. Tag: Die Augen beider Tiere sind bis auf eine ganz geringe Rötung der Konjunktivalschleimhaut normal.

Dieser Versuch ergab also keinen Unterschied in der heilenden Wirkung der Kieselsäure und Ringerlösung, wenn sie, wie vorstehend, bei chemisch gesetzter Entzündung örtlich angewandt wurden. Die günstige Wirkung der Ringerlösung konnte vielleicht auf ihrem Kalkgehalt beruhen. Aus diesem Grunde wurde ein neuer Versuch mit dem Präparat 313 und einer indifferenteren Flüssigkeit, mit physiologischer Kochsalzlösung, angestellt.

IX. Versuchsreihe.

Als Versuchstiere wurden zwei Kaninchen und zwei Hunde genommen. 3 Stunden nach Einträufelung des Senföls, nachdem sich ein maximales

---

1) Med. Klinik 1922, Nr. 1.

2) Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1.

entzündliches Ödem der Konjunktiva mit seinen Begleiterscheinungen ausgebildet hatte, wurden ein Kaninchen und ein Hund mit der Siliziumlösung, die beiden anderen Tiere mit der physiologischen Kochsalzlösung behandelt.

Auch hierbei zeigte sich kein Unterschied im Rückgang der Entzündungserscheinungen bei den verschieden behandelten Tieren. Am 2. Tage waren alle vier Tiere gleichmäßig gebessert, nach 5 Tagen waren die Augen bis auf eine geringe Rötung der Konjunktivalschleimhaut und Verengung der Apertur normal.

Daß die Heilung etwas langsamer als beim ersten Versuch eintrat, erklärt sich daraus, daß die Behandlung erst nach 3 Stunden einsetzte, nachdem also die Reizwirkung des Senföls bedeutend mehr zur Wirkung gekommen war.

Der gleichmäßig schnelle Rückgang der Entzündung berechtigt zu der Annahme, daß durch die Auswaschung des Auges das entzündungserregende Agens zum Teil mit beseitigt wird und deshalb nicht die schweren Erscheinungen verursachen kann, wie sie bei den früheren Versuchen sich gezeigt hatten. Die große entzündungswidrige Wirkung des Siliziums und seine Fähigkeit, die Widerstandsfähigkeit der Gewebe zu festigen, tritt also in diesem Falle zurück hinter der Wirkung, die das neutral reagierende Präparat 313 als Flüssigkeit und Mittel zum Auswaschen des Senföls ausübt.

Im Anschluß an den durch die mitgeteilten Versuche erbrachten Nachweis der entzündungswidrigen Wirkung der Kieselsäure suchten wir festzustellen, wie sich der Einfluß kombinierter Einverleibung gelöster SiO_2 und gelöster Kalksalze, die bekanntlich ebenfalls nach ihrer Resorption entzündungswidrig wirken, auf Entzündungsprozesse gestaltet[1]).

X. Versuchsreihe.

Gleichzeitige Einverleibung von Wasserglas- und $CaCl_2$-Lösung per os.

Drei Kaninchen von 3000 g Durchschnittsgewicht werden am Tage vorher je 2 mal sowie am Morgen 1 Stunde vor der Senföleinträufelung je 1 mal die nachstehend mitgeteilten Mengen durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Die Eingießungen werden am Nachmittag desselben Tages und am folgenden Morgen noch je 1 mal wiederholt, so daß die Tiere im ganzen je 5 mal die gleiche Dosis erhielten. Die stark alkalisch reagierende Wasserglaslösung wurde mit etwas HCl versetzt, ebenso die Mischung derselben mit $CaCl_2$, wodurch der entstehende Niederschlag sich auflöste.

2 Stunden nach der Senföleinträufelung bestand bei IV und ebenso bei III starkes Ödem, eitrige Sekretion und Trübung der Hornhaut, bei I und II nur geringe Schwellung mit geringer Sekretion.

1) Vgl. Leo, Allg. med. Zentralzeit. 1921, Nr. 42.

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV (Kontrolltier)
Gewicht in g .	3080	3070	3090	3300
Einlauf per os .	50 ccm 3%ige $CaCl_2$-Lösung	60 ccm 0,2%ige Wasserglaslösung + 5 Tropfen HCl	50 ccm 3%ige $CaCl_2$-Lösung + 60 ccm 0,2%ige Wasserglaslösung + 5 Tropfen HCl	—
Einzeldosis pro Kilogramm .	0,5 $CaCl_2$	0,04 SiO_2	0,5 $CaCl_2$ + 0,04 SiO_2	—

2. Tag: Bei III und IV Auge verklebt. Nach gewaltsamer Öffnung der Lider Entleerung eitrigen Sekretes, Konjunktiven stark entzündet, Hornhaut getrübt. Bei I und II weitere Abnahme der Entzündung und Sekretion.

Auch an den folgenden Tagen keine Besserung von III und IV, deren Augen noch am Morgen des 5. Tages eitrig verklebt sind, während die Augen von I und II an diesem Tage blank und fast normal erscheinen.

XI. Versuchsreihe.

Gleichzeitige Einverleibung der kolloiden SiO_2 (Präparat Heyden 313) und $CaCl_2$ per os.

Die Kaninchen erhalten die betreffenden Einläufe je 2mal (1 Stunde und 6 Stunden nach der Senföleinträufelung).

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV (Kontrolltier)
Gewicht in g	1900	1900	2100	2000
Einlauf per os	50 ccm 2%ige $CaCl_2$-Lösung	50 ccm 2%ige $CaCl_2$-Lösung + 5 ccm 1% SiO_2 (Präparat 313)	50 ccm 2%ige $CaCl_2$-Lösung + 20 ccm 1% SiO_2 (Präparat 313)	—
Einzeldosis .	1,0 $CaCl_2$	1,0 $CaCl_2$ + 0,05 SiO_2	1,0 $CaCl_2$ + 0,2 SiO_2	—
Einzeldosis pro Kilogramm .	0,5 $CaCl_2$	0,5 $CaCl_2$ + 0,025 SiO_2	0,5 $CaCl_2$ + 0,1 SiO_2	—

Am günstigsten ist der Verlauf bei I, wo es sich um reine Calciumwirkung handelt. Zwischen III und IV besteht kein Unterschied. Am 2. Tage starke Entzündung mit Ödem, eitrigem Sekret und Hornhauttrübung. Erst nach 2 Wochen beginnen diese Erscheinungen langsam nachzulassen. II zeigt weniger hochgradige Entzündung, die aber auch nur sehr langsam zurückgeht. Nach 12 Tagen ist das Auge, abgesehen von einer Verengerung der Apertur, wieder fast normal.

Die X. und XI. Versuchsreihe ergeben also das gleiche Resultat. Von einer kombinierten Wirkung von SiO_2 und $CaCl_2$ kann in diesen Versuchen keine Rede sein, im Gegenteil heben sich die beiden Präparate in ihrer Wirkung auf. Dies Verhalten ist offenbar darauf zurückzuführen, daß die Si- und Ca-haltige Lösung durch Alkali ausgefällt wird, so daß bald nach ihrem Übertritt aus dem Magen in den Darm vermöge der Abnahme der saueren Reaktion eine Ausfällung der beiden gelösten Bestandteile erfolgt, die dadurch der Resorption entgehen.

So erklärt es sich, daß im X. Versuch bei I, wo nur Ca und bei II, wo nur Si einverleibt ist, deutliche entzündungswidrige Wirkung zutage tritt, während bei III, wo die gleichen Mengen Ca und Si zusammen einverleibt wurden, jede Wirkung fehlt. In gleichem Sinne spricht Versuch XI, wo noch der Umstand hinzutritt, daß Tier II, bei dem infolge geringerer Si-Menge offenbar eine nicht vollständige Ausfällung des Calciums stattfindet, noch eine Entzündungshemmung zeigt, während diese bei Tier III mit der 4fachen Si-Menge bei gleicher Calciumdosis völlig ausbleibt.

Damit findet auch eine Mitteilung von Zuckmeyer[1]) ihre Erklärung, wonach die Ausscheidung der resorbierten SiO_2 durch den Harn nach Eingabe verschiedener Kieselsäurepräparate durch eine gleichzeitige Kalkgabe deutlich herabgesetzt wird.

Es kam nunmehr noch darauf an, festzustellen, ob bei Verhütung der gegenseitigen Ausfällung von Ca und Si im Darmkanal und ihrer dadurch verhinderten Resorption doch eine synergetische Wirkung dieser beiden für sich allein entzündungswidrig wirkenden Agentien eintritt.

Zu dem Zweck war es erforderlich, beide Lösungen getrennt, die eine per os, die andere subkutan oder intravenös einzuverleiben und dabei ihre Dosen so klein zu wählen, daß sie für sich allein nicht ausreichten, um die Entzündung hintanzuhalten. Für SiO_2 war diese Dosis durch die obige IV. Versuchsreihe zu weniger als 0,06 pro Kilogramm Kaninchen festgestellt, und für die subkutane Injektion des $CaCl_2$ hat Finsterwalder[2]) im hiesigen Institut 0,025 pro Kilogramm Kaninchen als nicht mehr ausreichend nachgewiesen, um eine deutlich sichtbare entzündungswidrige Wirkung beim Kaninchen hervorzurufen.

1) Therapie der Gegenwart, Okt. 1920.
2) Pflügers Arch. 1913, Bd. 153, S. 546.

XII. Versuchsreihe.

Gleichzeitige Einverleibung von SiO_2 per os und von $CaCl_2$ subkutan.

Die Kaninchen erhielten die angegebenen Mengen 2mal am Tage der Senföleinträufelung und noch einmal am Morgen des folgenden Tages.

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV (Kontrolltier)
Gewicht in g	1700	1700	1750	1900
Subkutane Injektion . .	4,25 ccm 0,5%ige $CaCl_2$-Lösung	4,25 ccm 0,5%ige $CaCl_2$-Lösung	—	—
Einlauf per os	10 ccm 1% SiO_2 (Präparat 313)	—	10 ccm 1% SiO_2 (Präparat 313)	—
Einzeldosis .	0,021 $CaCl_2$ + 0,1 SiO_2	0,021 $CaCl_2$	0,1 SiO_2	—
Einzeldosis pro Kilogramm	0,014 $CaCl_2$ + 0,06 SiO_2	0,014 $CaCl_2$	0,06 SiO_2	—

Am 2. Tage bei II, III und IV starke Entzündung, bei I ist sie nur ganz gering, nimmt am 3. Tage noch weiter ab und ist am 4. Tage völlig geschwunden. II und IV zeigen noch nach 12 Tagen eitriges Sekret und Hornhauttrübung. III ist am 3. Tage deutlich besser, doch dauert es 12 Tage, bis das Auge wieder fast normal ist.

XIII. Versuchsreihe.

Gleichzeitige Einverleibung derselben Dosis $CaCl_2$ subkutan und kleinerer Dosis SiO_2 per os.

Da die in der XII. Versuchsreihe angewandte Dosis SiO_2 schon für sich allein eine deutliche, wenn auch erheblich geringere entzündungswidrige Wirkung als im Verein mit der an sich unwirksamen $CaCl_2$-Dosis ergeben hatte, so wurde nunmehr die Menge der SiO_2 noch erheblich herabgesetzt.

Es wurden diesmal zwei Kaninchen (I und II) mit der gleichen Kombination von $CaCl_2$ und SiO_2 und je ein Kaninchen mit $CaCl_2$ bzw. SiO_2 allein behandelt. Da die letzteren beiden Tiere keine nachweisbare Beeinflussung der Entzündung zeigten, so konnte auf die Kontrolle durch ein völlig unbehandeltes Tier in dieser Versuchsreihe verzichtet werden.

Die Kaninchen erhielten die angegebenen Mengen wie im Versuch XII 2mal am Tage der Senföleinträufelung und noch einmal am folgenden Tage.

I und II zeigen am 2. Tage bedeutend geringere Entzündung als III und IV. Am 3. Tage ist bei ihnen das Auge offen, Ödem verschwunden, dünnes Sekret, geringe Hornhauttrübung, während bei III und IV dickes eitriges Sekret die Lider verklebt und starke Rötung und Schwellung der

Schleimhaut besteht. Am 4. Tage weitere Besserung bei I und II, während die Entzündung bei III und IV anscheinend gleich geblieben ist. Am 6. Tage ist das Auge bei I und II blank und fast normal, III und IV zeigen noch starke Entzündung mit eitrigem Sekret und Hornhauttrübung.

	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV
Gewicht in g	1480	1480	1520	1500
Subkutane Injektion. . .	4,25 ccm 0,5%ige $CaCl_2$-Lösung	wie I	4,25 ccm 0,5%ige $CaCl_2$-Lösung	—
Einlauf per os	5 ccm 1% SiO_2	wie I	—	5 ccm 1% SiO_2
Einzeldosis . .	0,021 $CaCl_2$ + 0,05 SiO_2	wie I	0,021 $CaCl_2$	0,05 SiO_2
Einzeldosis pro Kilogramm .	0,014 $CaCl_2$ + 0,03 SiO_2	wie I	0,014 $CaCl_2$	0,03 SiO_2

Aus den beiden letzten Versuchsreihen, und zwar in besonders ausgesprochener Weise aus XIII, ergibt sich demnach ein deutlicher Synergismus von Si und Ca, indem die gleichzeitige Einverleibung von an sich unwirksamen Mengen beider Agentien deutliche Entzündungshemmung hervorruft, wenn die Einverleibung an verschiedenen Körperstellen vorgenommen wird.

Dies Resultat ist offenbar die Folge davon, daß bei der Einverleibung an getrennten Stellen die Ausfällung beider Mittel nicht zustande kommt und so ihre Resorption und gleichsinnige Wirkung ermöglicht wird. Es ist zu erwarten, daß die intravenöse Einverleibung der SiO_2 bei gleichzeitiger stomachaler Aufnahme des $CaCl_2$ sich analog verhalten wird. Wir sind mit diesbezüglichen Versuchen beschäftigt.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob es sich bei dem nachgewiesenen Synergismus nur um Addition oder um Potenzierung handelt und welche Rolle jedem einzelnen der beiden Agentien hierbei zukommt.

VIII.

Über die Fazettierung und die Kristallmimese menschlicher Gallensteine.

Von

B. Naunyn (Baden-Baden).

(Mit 1 Tafel.)

(Eingegangen am 20. XI. 1922.)

Wie die Struktur so bietet auch die Gestalt menschlicher Gallensteine der Forschung mannigfache Angriffspunkte; ich habe bereits in einem kleinen Aufsatz in der Festnummer der Deutschen med. Wochenschrift zur Zentennialfeier der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte auf die beiden in der Überschrift genannten aufmerksam gemacht.

Die ursprüngliche Form der Gallensteine ist die Kugel. Denn außer in den seltenen Fällen, von Entstehung der Gallensteine durch Auskristallisieren von Cholesterin aus der Galle, befindet sich die Masse der ersten Gallensteinanlagen in einem Zustande so geringer innerer Reibung, daß sie für Flüssigkeiten geltenden Gesetzen folgt. Flüssigkeiten aber nehmen, wenn sie, wie diese Gallensteine in der Galle, in einem Medium schweben, mit dem sie sich nicht mischen, Kugelform an, denn da, wo die zwei Flüssigkeiten sich berühren, hier auf der Oberfläche der Steinchen, entsteht eine Grenzschicht, die Oberflächenspannung besitzt, und das »Minimalstreben dieser flüssigen Wandschicht«, wie Rhumbler[1]) sagt, zwingt dem Tropfen die Kugelform auf, da die Kugel von allen dreidimensionalen Gebilden das mit der kleinsten Oberfläche ist. Oberflächenspannung kann allerdings nur bis zu einer bestimmten Größe des Tropfens wirksam sein, doch sicher noch bis zu der eines großen Hanfkorns, auch eines

1) Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden, Teil III, Hft. 2.

Kirschkerns, das lehrt die Kugelform der Quecksilbertropfen auf einer bestaubten Fläche und die der Wassertropfen nach Tau oder Regen auf den Blättern, sie erreichen diese Größe ganz gewöhnlich, und größer sind die jungen Gallenblasensteine nicht, von denen ich hier spreche. Freilich kommen auch viel größere, selbst ganz große frei in der Gallenblase liegende Steine vor von Kugelform. Bei ihnen kann es sich darum handeln, daß die Steine ihre Kugelform erhielten, als sie noch klein waren, und diese bei ihrem weiteren Wachstum, durch Apposition und Adsorption, bewahrt haben; vielfach aber ist die Kugelform großer Steine dadurch bedingt, daß sie in einem kugelförmigen Hohlraum erwachsen sind, in der geschrumpften Gallenblase, oder einem Gallenblasenrezessus, oder einem abgeschnürten Gallengang usw.

Damit die jungen Gallensteinanlagen Kugelform durch Oberflächenspannung annehmen, müssen sie frei in der Galle schweben, und dies ist nur möglich in der Gallenblase und in den großen Gallengängen; in den kleinen Gallengängen müssen sie sich dem engen Raum anpassen. Ferner darf den entstandenen Bildungen der Raum nicht durch andere ihresgleichen beschränkt werden, sonst tritt Fazettierung ein.

Man hat meist die Entstehung der Fazettenflächen durch gegenseitiges Abschleifen erklären wollen. Solches Abschleifen der Steine aneinander kommt vor. So findet man mächtige Schliffflächen an den großen in der Gallenblase oder in den großen Gallengängen festliegenden Solitären; diese Flächen sind fast immer nicht eben, sondern konkav oder konvex, aufeinander passend; auch die an kleinen Steinen gelegentlich zu findenden Schliffwirkungen geben selten ebene Flächen, sie sind verhältnismäßig häufig Teilerscheinung beginnender Spontanlösung der Steine; bei der richtigen mehrflächigen Fazettierung spielt Abschleifung nur eine sehr untergeordnete Rolle[1]).

Die als Schliffflächen angesprochenen Fazettenflächen können durch Druck der Steine gegeneinander entstehen. Zunächst kommt hierfür äußerer Druck in Betracht, den durch Vermittlung der Galle die Wandung des Hohlraumes, in dem sie liegen, auf sie ausübt, meist ist dies die Gallenblasenwand. Die auf diese Weise entstehende Fazettierung und die Gestalt solcher durch äußeren Druck fazettierter

---

1) Im allgemeinen hat die Unterscheidung der Druckflächen von Schliffflächen keine Schwierigkeiten, gelegentlich ist sie unsicher; in dem vorn zitierten Aufsatz habe ich von einer Serie von Steinen gesprochen mit Fazettierung durch Schliffflächen, die Untersuchung am Durchschnitt (Schliff) hat dann ergeben, daß hier Druckflächen vorlagen.

Steine sind nicht immer ganz unregelmäßig; unter bestimmten Bedingungen können durch solch äußeren Druck regelmäßigere Steinformen entstehen. Es kann das geschehen, wenn weiche runde Steine in einem annähernd kugeligen Raum, einem Gallenblasenrezessus, oder der geschrumpften Gallenblase dauernd zusammengepreßt liegen. Dann können sie Formen annehmen, die zu dem Vergleich mit Tetraedern auffordern. Ich habe mich in der (S. 145) angeführten Arbeit bereits mit solchen Steinen beschäftigt. Ihre Tetraederähnlichkeit ist indessen doch nur eine sehr entfernte; sie haben ganz ungleiche Kantenwinkel und stets überzählige und unregelmäßige Flächen, darunter stets auch solche, oft mehrere, deren sehr starke Krümmung den runden Hohlraum erkennen läßt, in dem sie zusammengepreßt lagen. Daß durch äußeren Druck regelmäßige Formen von weitgehender Kristallähnlichkeit entstehen, halte ich nach eingehenden Untersuchungen für unwahrscheinlich.

Aber solche Formen, deren Gestalt eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit Kristallen besitzt, kommen allerdings an den Gallensteinen gar nicht selten vor; ihre Untersuchung bildet den Inhalt dieser Arbeit. Auch bei ihrer Gestaltung spielt Druckwirkung der Steine aufeinander eine große Rolle, doch handelt es sich hier nicht um äußeren Druck.

Ich gehe von einem keineswegs seltenen Vorkommnis aus. Es handelt sich um Herden frei in der Gallenblase liegender Steinchen von etwa Erbsengröße; einige Steinchen zeigen bereits deutliche Fazettenflächen, andere sind noch rund. Auch leidlich wohlgestaltete Halbkugeln sind darunter, deren Basis gebildet wird von einer ebenen Fläche. Manche solcher Halbkugeln liegen zu zwei mit dieser ihrer ebenen Fläche aneinander, locker verklebt. Es dürften hier zwei runde, kugelige Gallensteinchen in noch weichem Zustande aneinander adhäriert sein; dann gestaltet sich die Adhäsionsfläche zur ebenen Fläche nach dem gleichen »Minimalstreben der zähflüssigen Oberflächenschicht«, welches die Ursache der ursprünglichen Kugelform war, der Oberflächenspannung, sofern sie an beiden sich pressenden Kugeln ungefähr gleich stark ist und diese in ihrer Größe nicht zu verschieden sind. Roux hat dies an in Wasser schwimmenden Öltropfen gezeigt (siehe Rhumbler, a. a. O., S. 384).

Durch Zusammenpressen der Steine gegeneinander unter dem Druck der Gallenblasenwand sind diese verhältnismäßig sehr großen ebenen Flächen, die den Stein sozusagen halbieren, nicht entstanden, denn hier waren zahlreiche kleine Steine vorhanden, und

wenn solche durch derartigen äußeren Druck zusammengepreßt werden, so gibt dies mehrere kleinere Druckflächen; hier handelt es sich allerdings auch um Druckwirkungen, aber es ist die Adhäsion der Steine aneinander, die sie hervorbringt. Die Adhäsionsflächen bieten nach der Lösung der verklebten Steinchen voneinander ein ganz kennzeichnendes Aussehen, das von dem richtiger Druckflächen gut zu unterscheiden ist: sie sind oft kreisrund, zeigen eine, wenn auch ganz flache, doch deutliche, Einsenkung in den zentralen Partien und einen peripheren, verhältnismäßig breiten, zarten Auflagerungsring von frisch adsorbiertem amorphem Cholesterin; sie lassen sich zuweilen hieran noch in den Fazetten gut wiedererkennen. Wenn aber auch Fazetten so entstehen, so sei doch schon hier betont, daß keineswegs alle Fazetten diese Entstehung haben. Die Fazetten können verschiedenen Ursprungs sein, nur ist es unerläßlich, vollständig mit der bisher gültigen Auffassung zu brechen, daß die Fazetten überall entständen als zufälliges Ergebnis der Wirkung der Steine aufeinander, sei es durch Abschleifung oder durch gegenseitigen Druck; es kann vielmehr kein Zweifel daran sein, daß in der Fazettierung der Steine und in der Gestalt als »fazettiert« bezeichneter Steine auch, bisher kaum beachtete, Einflüsse ganz eigener Art zum Ausdruck kommen. Hiervon wird nun zu sprechen sein.

Fazettenbildung an den Gallensteinen kommt überall vor, wo mehrere solche sich gegenseitig drücken können, eine Rolle von Bedeutung spielt sie aber nur in der Gallenblase. Da wo wenige größere Steine in dieser vorhanden sind, pflegen diese nur vereinzelte Flächen zu tragen, die wenig von Regelmäßigkeit erkennen lassen. Ganz anders bei den kleinen Steinen, wie sie sich oft in Herden von sehr verschiedener Stückzahl, bis zu Tausenden, finden. Die einzelnen Steine können alle annähernd gleich groß sein, am häufigsten von mittlerer Größe, etwa der eines Kirschkerns; diese können dann alle fazettiert sein. Oder ihre Größe ist sehr verschieden, z. B. von der eines Kirschkerns bis hinab zu der eines Mohnkorns in ununterbrochenem Übergang, daneben einige größere, nicht fazettierte. Die kleineren, schon durch die Übergänge als zusammengehörig erkenntlich, sind fast sämtlich fazettiert bis zu den ganz kleinen hinab; noch an solchen von 2 mm kann man Fazettierung erkennen. Im einen wie im anderen Falle tragen nun die fazettentragenden Steine einer Herde in ihrer Gestalt nicht selten den gleichen Typus zur Schau, und zwei Typen sind unverkennbar und häufig: der des Tetraeder und der des Hexaeder (Würfel). Ich habe mehrfach Herden von 30 und mehr Stück untersucht, alle von gleicher mittlerer, etwa

Kirschkerngröße und alle von dem gleichen unverkennbaren Typus des Tetraeder oder Würfel. Die ganz großen Herden (bis zu Tausend) zahlreicher kleinster Steine zeigten öfter den Hexaedertypus. Auch beide Typen kommen nebeneinander in einer Herde vor.

Der erste, der diesen kristallähnlichen Formen der Steine seine Aufmerksamkeit zugewendet hat, ist Jungklaus[1]). Er sprach sie als Kristalle an und hat sich nicht auf die Anerkennung des tetraedrischen und hexaedrischen Typus beschränkt, sondern auch Oktaeder, Dodekaeder und Ikosaeder zu finden gemeint. Ich habe in meiner bereits zitierten Arbeit dagegen Stellung genommen: die Deutung dieser kristallähnlichen Gallensteine als Kristalle ist unhaltbar, und andere Formen wie Tetraeder und Hexaeder sind weder so häufig noch so deutlich, daß es sich nicht um zufällige Bildungen handeln könnte[2]), für jene beiden aber ist die Möglichkeit zufälligen Entstehens etwa allein durch äußeren Druck oder ähnliche äußere Einwirkung[3]) ausgeschlossen; es kann kaum ein Zweifel sein, daß in diesen tetraedrischen und kubischen Formen ganz eigenartige Kraftwirkungen zum Ausdruck kommen. Ich sagte schon, daß die ursprüngliche Form der meisten Gallensteine die Kugel ist und daß es die Oberflächenspannung ist, die, in ihrem Streben nach möglichster Verkleinerung der Oberfläche, den jungen, weichen Gebilden diese Form aufzwingt, die folgenden Beobachtungen werden zeigen, daß es sich bei der Bildung der Tetraeder- oder Kubusformen um Übergehen der ursprünglichen Kugelform in die neue Form handelt. Ein überraschender Vorgang! Denn während die Kugel von allen regelmäßigen Körpern der ist, welcher im Verhältnis zur Körpermasse die kleinste Oberfläche besitzt, haben das Tetraeder und nächst ihm das Hexaeder (der Würfel) die relativ größte Oberfläche; ich finde bei Arldt[4]) Angaben hierüber: Nimmt man den Kugelinhalt als Einheit, so ergeben sich für regelmäßige mathematische Körper bei gleicher Größe der Oberfläche folgende Inhaltswerte:

1) Jungklaus, Formen der Gallensteine bei Psychopathen. Inaug.-Dissert. Jena 1909.

2) Nur einmal in einer größeren Herde kleiner bis kirschkerngroßer Steine fand ich zwei auffallend regelmäßig gebildete Fünfflächer, halbierte Oktaeder, wie sie auch wohl an richtigen Kristallen als unvollständig ausgebildete Oktaeder beschrieben sind. Über Winkelmessungen an ihnen verfüge ich nicht.

3) In meiner bereits mehrfach zitierten Arbeit habe ich noch die Bedeutung des äußeren Druckes für die Fazettierung zu bestimmt in den Vordergrund gebracht.

4) Theod. Arldt, Entwicklung der Kontinente und ihrer Lebewelt. Leipzig 1907.

Kugel	1,0000
Ikosaeder	0,9104
Dodekaeder	0,8687
Oktaeder	0,7776
Hektaeder	0,7236
Tetraeder	0,5498

So überraschend hiernach der Übergang der Kugel gerade in das Tetraeder erscheinen mag, der Vorgang ist längst besprochen und als möglich anerkannt, und es ist die Erdkugel, an der man ihn erkannt zu haben meint. Es handelt sich hier um eine von Lowthian Green 1857 aufgestellte Annahme, die von keinem geringeren wie Lapparent in mehreren Arbeiten sehr wesentlich gestützt ist und nach der man die Erde ansehen kann als ein Tetraedroid, d. h. als ein Tetraeder mit gekrümmten Kanten und Flächen, welches dann in seiner Form nur sehr wenig von einer Kugel, genauer einem Rotationssphäroid, abweicht. Man erklärte dies damit, daß die Kugel, wenn ihr Volumen abnehme, wie bei der sich abkühlenden Erde, ohne daß die Oberfläche der Abnahme folgen kann, ihre Form in die Gestalt abändere, die ihr am längsten die Erhaltung ihrer großen Oberfläche ermöglicht, d. i. die des Tetraeders, wie umgekehrt eine z. B. aus Gummi gefertigte Gestalt sich beim Aufblasen zur Kugel umzuformen sucht. Diese Annahme ist weiter gestützt worden durch Fairburn, der eiserne Hohlzylinder von kreisförmigem Querschnitt hohem Druck aussetzte. Ihr Querschnitt näherte sich dann einem gleichseitigen Dreieck mit abgerundeten Ecken und flachkonkaven Seiten: Green beobachtete eine »wirkliche tetraedrische Umbildung«, wie Arldt, nachdem ich dies zitiere, sagt, an in Wasser aufsteigenden Gasblasen und an Seifenblasen, Lallemand an Kautschukballons.

An den Gallensteinen ist nun in der Tat der Übergang der ursprünglichen Kugelform, am schönsten und häufigsten in die des Tetraeder aber kaum weniger klar in die des Würfel mit überraschender Deutlichkeit zu verfolgen; das Studium dieser Vorgänge an ihnen gewinnt damit eine Wichtigkeit, die weit über ihre Bedeutung für die Pathologie hinausgeht. Ich tue ihnen nicht zuviel Ehre an, wenn ich sage, daß durch sie jene für die Geschichte unseres Erdballes so bedeutsame Annahme von einer unerwarteten Seite her eine beobachtungsgemäße Grundlage gewinnt.

Ich habe (S. 147) eingehend von den Kontaktebenen gesprochen, die an runden Gallensteinchen, durch Adhäsion der Steine aneinander, entstehen, sie stellen den ersten Schritt zur neuen Form dar.

Ein senkrecht gegen die Kontaktebene geführter Durchschnitt des Steines (Steinschliff) hat die Gestalt ungefähr eines Halbkreises; die, im Schnitt, der Kontaktebene entsprechende Linie, die Kontaktlinie, bildet die Sehne des Bogens. Es handelt sich um Steine mit deutlich abgegrenztem Kern und geschichteter Schale. Die Gestalt des Kernes ist verschieden, häufig ist er kugelrund oder oval. Die Schale ist meist deutlich geschichtet; helle farblose Cholesterinschichten wechseln mit mehr oder weniger stark durch Bilirubinkalk braungefärbten ab. So stellt der Durchschnitt einen oft recht regelmäßig gewölbten, den Kern einschließenden Bogen über der Kontaktlinie dar. Der zur Kontaktlinie gewordene Teil der Schale zeigt im Durchschnitt ganz das Aussehen, wie man es von den Druckflächen zweier durch äußeren Druck, z. B. in der Gallenblase fest gegeneinander gedrückter Solitäre kennt: die Schichten scharf gegeneinander abgegrenzt, genau parallel der Druckfläche, hier der Kontaktfläche also geradlinig. Es ist, wie schon angedeutet, kein Zweifel, daß auch in unserem Falle diese Struktur durch Druck entstanden ist, den hier die beiden adhärierenden Steine in der Kontaktfläche aufeinander ausgeübt haben. Dementsprechend zeigt die Schale den geradlinigen Parallelismus nur soweit, als die Kontaktfläche (im Schliff erkenntlich an der Kontaktlinie) reicht; dann biegen die Schichten nach oben gegen den Scheitel der Wölbung um. Dies Umbiegen der Schichten geschieht in einem deutlichen Winkel, der oft an beiden Enden der Kontaktlinie gleiche Größe hat; er pflegt um 90 oder um 60° zu messen, aber beides gilt nur sehr ungefähr. Oder am einen Ende erfolgt die Umbiegung in einem annähernd rechten Winkel, am anderen Ende in einem spitzen von annähernd 60°. Oder es ist ein deutlicher Winkel überhaupt nur am einen Ende der Kontaktlinie entwickelt, am anderen schwenken die Schichten in schön gezeichneter Biegung nach oben zu der sich über dem Kern wölbenden Rindenkuppe ein, und auch da, wo die Umbiegungsstelle bereits als Winkel erscheint, pflegt der Scheitel dieses Winkels kein scharfer zu sein, sondern schön abgerundet.

Diese Winkelbildungen an beiden Enden der Kontaktlinie sind höchst wichtig; es tritt in ihnen bereits das Wirken der Kräfte zutage, die weiterhin die Entstehung der tetraeder- und hexaederähnlichen Formen vermitteln; darauf weist dies hin, daß sich bereits hier bevorzugt finden die Winkelgrößen der Kantenwinkel von Tetraedern und von Hexaedern (60 und 90°); hieran ist kein Zweifel, wenn auch, wie ich immer wieder hervorheben muß, es sich gewöhnlich nur um Annäherung an diese bestimmten Winkelmaße handelt.

Für das Studium der nun folgenden weiteren Entwicklung der Fazettierung und das der Ausbildung tetraeder- und hexaederähnlicher Steinformen ist es sehr förderlich, daß diese Vorgänge sich auch an ganz kleinen Steinchen vollziehen. Ich habe mehrfach Herden von hunderten solcher kleiner fazettierter Steinchen unter den Händen gehabt. An ihnen war die Entwicklung im Gange von der ersten Kontaktfläche der verklebten Steinchen bis zum ausgebildeten Tetraeder oder Hexaeder und dies auch an ganz kleinen, nur 2—3 mm großen Steinen, deren Schliffe dann die Strukturen in besonderer Übersichtlichkeit zeigen. Im ganzen sind die kleinen Steinchen bis ungefähr Hanfkorn-, höchstens Kirschkerngröße am ergiebigsten.

Man halte das Strukturbild fest, bei dem wir angelangt waren: Als Grundlinie des Ganzen die Kontaktlinie, kenntlich an dem in die Augen fallenden geradlinigen Verlauf der parallelen Schichten. An beiden Enden der Kontaktlinie biegen die geradlinigen Schichten in mehr oder weniger scharfem Winkel, oft mit abgerundetem Scheitel, in die gewölbte Decke des Steines um. An manchen solcher Schliffe sieht man nun in der Rinde jenseits der Umbiegungsstelle, wo die Schale als Ganzes und in ihren Schichten noch nicht gestreckt sondern gewölbt erscheint, bereits an einzelnen Stellen einzelne Schichtenlinien gestreckt, geradlinig, verlaufen. An solche Bilder schließen sich in ununterbrochenem Übergang solche an, in denen sich die beiden Schenkel des Bogens mehr und mehr geradlinig strecken, bis aus dem Bogen der Schale über der Kontaktlinie zwei geradlinig verlaufende Schalenstrecken geworden sind, die oben an der Stelle des früheren Bogenscheitels in einem spitzen Winkel zusammentreffen. So ist aus dem Bogen mit der Kontaktlinie, auf der er ruhte, ein Dreieck geworden (s. Abb. 1); gar nicht ganz selten liegt ein für den Augenschein gleichseitiges Dreieck vor.

Ich brauche kaum zu sagen, daß diese an den Schliffen deutliche Ausgestaltung des Kugelquerschnittes in die Dreiecksfigur, die des Steinchens zum Tetraeder wiedergibt. Reihen von Steinchen, die äußerlich den Übergang der ursprünglich runden Gestalt in die des Tetraeders zu zeigen schienen, konnten aufgestellt werden.

Die in obiger Schilderung so eingehend gewürdigte Schichtung ist für die Erkennung der eigenartigen Vorgänge bei diesem Umbau der Steine vom allergrößten Wert, doch ist sie sekundär: die Formung der Steine geschieht n i c h t durch Ablagerung steinbildender Medien in diesen Schichten, sondern diese Schichten entwickeln sich in dem bereits zu seiner definitiven Form gestalteten Gebilde. In vielen Fällen und an vielen Stellen zeigen die Schichten durchaus



Abbildung 1. Durchschnitt eines Steinchen mit Tetraëdermimese. (Schliff). Als zentraler Kern ein kugliges Cholesterinsteinchen, seinerseits mit Bilirubinkalkflocke als Bildungszentrum. An den 3 Ecken Zeichen von Kuppen = einlagerung. (vergr. 5/1.)

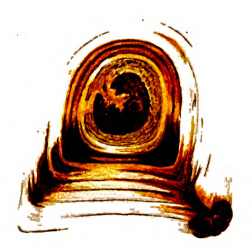


Abbildung 2. Der Bogen der Rinde ruht auf der an ihren scharfen parallelen Linien kenntlichen Kontaktfläche. Die braunen Zwickel am stärksten ent = wickelt da, wo die braunen Schenkel des Bogen aufsetzen. An der Ecke rechts unten schöne Kuppeneinlagerung. (vergr. 6/1.)



die Merkmale, die von mir als kennzeichnend für die Entstehung von Schichten durch Differenzierung beschrieben sind[1]), oder sie sind, und dies spielt eine sehr große Rolle, entstanden durch den von mir als Kuppeneinlagerung (s. die Abbildungen) behandelten Vorgang[2]). Die Formung und Umformung der Steine von der hier gehandelt wird, erfolgt durch Adsorption, Anlagerung und Einlagerung amorpher Massen, in denen zunächst von jener Schichtung nichts zu sehen ist. So die äußerste, jüngste »Anlagerungsschicht«; (besser, um nicht durch das Wort »Schicht« die Vorstellung in falsche Bahnen zu führen »Lage«) sie ist schwer zu erhalten, sie geht an den trocknen Steinen wenn nicht früher, so bei dem Bearbeiten leicht durch Abblättern verloren; gelingt es, sie zu erhalten, so hat man vor sich eine Lage amorpher körniger Masse entweder braun durch Bilirubinkalk oder weiß, Cholesterin ohne diese Beimengung, die, ihrer Dicke nach, Raum für viele Schichten der späteren sekundären Schichtung bietet, aber ungeschichtet sein kann. Ihre Oberfläche ist nicht so scharf konturiert wie die scharflinig gezeichneten sekundären Schichten, sie gibt aber die Tetraederform bereits deutlich wieder. Sehr lehrreich ist auch folgendes Bild, wie es der Schliff eines Steines in Kristallmimese, so will ich nun den Vorgang der Ausgestaltung der Steine in die Gestalt von Kristallen, hier von Tetraedern nennen, bietet: um ein kugeliges Steinchen hat sich eine geschichtete Schale gebildet, das so entstandene Gebilde hat durch Adhäsion an einer Seite eine Abplattung mit Bildung einer Kontaktebene erlitten, die dabei gebildete Kontaktfläche erscheint im Schliff (im Durchschnitt) in der Kontaktlinie mit deren geradlinigen scharf parallelen Schichten; auf dieser steht der nicht der Abplattung verfallene Teil der Schale als breiter Bogen auf. Die an beiden Enden der Kontaktlinie aufsetzenden Schenkel des Bogens bilden mit ihr den oft genannten Winkel von ungefähr 60 oder 90°. Im Fußteil der beiden Bogenschenkel ist bereits geradlinige Richtung der Schalenschichten erkenntlich, bald aber schließen sie sich zur runden Kuppe zusammen, in der nun das ursprüngliche Steinchen als runder Kern liegt. Hier, in der Kuppe, umschließt die Schale den Kern fest; gegen die Basis des Schalenbogens, gegen die Kontaktlinie hin und zum Aufsetzen auf diese, weichen die Bogenschenkel auseinander, geben den Kern frei und so entsteht jederseits zwischen Schale

1) **Naunyn**, Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau. Jena, 1921, Abdr. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie, Bd. 33.

2) **Naunyn**, Weiteres über den Umbau der Gallensteine. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 93.

und Kern ein Raum in Zwickelform, und dieser ist ausgefüllt mit einer braunen körnigen Masse, die oft von Schichten wenig oder nichts erkennen läßt (s. Abb. 2).

Ich habe hier in der Schilderung der Kristallmimese mich zuletzt ausschließlich an die Tetraeder gehalten; diese Schilderung kann aber, wie betont sein soll, in allen Punkten auch für die Hexaeder (Würfel) gelten, nur daß auf den Schliffen, den Durchschnitten der Steine, an Stelle des Dreiecks das rechtwinklige, gleichseitige Viereck (Quadrat) tritt, und an die der Winkel von ungefähr 60° der ungefähr normale (rechte) Winkel. Übrigens schließen sich beide, Tetraeder und Hexaeder, keineswegs gegenseitig aus. Zwar pflegen alle Stücke einer Gallensteinherde, falls diese überhaupt einen der beiden Typen zeigt, dem gleichen Typus anzugehören, doch gilt dies nur von der äußeren Gestalt; auf dem Schliffdurchschnitt sieht man gar nicht selten an einem Stein Andeutungen beider Typen. Es kann z. B. der Durchschnitt eines kubischen Steines vorliegen; das Quadrat, das demnach der Schliff zeigt, hat aber nur drei normale (rechte) Winkel, der vierte ist unter Darangabe der Form des Quadrats zu einem spitzen Winkel herausgewachsen, und dann wieder mit Vorliebe zu einem von annähernd 60°. Oder es handelt sich um einen Stein von für den Augenschein, wenn auch etwas unregelmäßiger, doch zwanglos erkennbarer Tetraedergestalt; der Durchschnitt (Schliff) zeigt aber an der Basis des Dreiecks zwei leidlich normale (rechte) Winkel; mit ihnen ein Dreieck zu gestalten, wird dadurch erreicht, daß die Seiten entsprechend gekrümmt sind.

Von den Eigenschaften und den Strukturbildern der hier ausführlich besprochenen Steine mit Kristallmimese dürfte folgendes für die Deutung des Vorganges von Wichtigkeit sein.

1. Sowohl die tetraederförmigen wie die kubischen Steine mit Kristallmimese und deren einzelne Schichten zeigen verschiedene chemische Zusammensetzung soweit man dies aus ihrer Farbe erschließen kann. Der Gehalt an Bilirubinkalk ist in einer Herde oder Schicht sehr gering, während er in einer anderen stark ist. Cholesterin fehlt nirgends, stellt vielmehr nach der chemischen Analyse fast überall in menschlichen Gallensteinen den Hauptbestandteil dar[1]; Abhängigkeit der Kristallmimese von der chemischen Zusammensetzung der Steine ist, nach dem bisher Bekannten, unwahrscheinlich.

1) Für die kleinen intrahepatischen Gallensteine gilt dies selbstverständlich nicht. Sie kommen hier gar nicht in Frage.

2. Die wichtige Rolle der Kontaktebene in der Kristallmimese zeigt, daß bei dieser Druckwirkungen im Spiele sind. Dabei muß aber noch einmal betont werden, daß es sich nicht um äußeren, etwa seitens der Galle, auf die Steine wirkenden Druck handelt, sondern um gegenseitigen Druck der Steine bei ihrer Adhäsion; nur so sind die beschriebenen Druckwirkungen an ganz kleinen Steinen verständlich. Wie weit aber die Rolle der Kontaktebenen mit ihrem Adhäsionsdruck in der Kristallmimese geht, ist nicht zu entscheiden. Man findet öfter an einem Tetraeder oder Kubus mehrere Kontaktflächen; an einem schön entwickelten Tetraeder waren alle vier Flächen als solche zu erkennen. Es ist möglich, daß in solchen Fällen so, wie die erste Fläche, auch die anderen durch Adhäsionsdruck entstanden sind. Doch ist es durchaus unwahrscheinlich, daß etwa alle Flächen der mimetischen Steine so entstehen. Denn viele ihrer Flächen sind stark gekrümmt, also keine Adhäsionsflächen; diese sind eben. Hingegen ist es nicht unwahrscheinlich, daß die erste Kontaktdruckfläche ganz allgemein der Ausgangspunkt ist für die Kristallmimese. Hierfür spricht das Bild, welches der Durchschnitt (der Schliff) vieler Steine mit noch unvollendeter Mimese bietet: das in Entstehung begriffene Dreieck (beim Tetraeder) oder Quadrat (beim Hexaeder) baut sich, wie ich es (S. 150 u. flg.) geschildert habe, auf der Kontaktlinie auf. Das erste, was die Tendenz zur Entwicklung der mimetischen Gestalt erkennen läßt, sind die Winkel an ihren beiden Enden. Diese Winkel entsprechen Kanten des Steines und diese Kanten ermöglichen den von mir als »Kuppeneinlagerung« beschriebenen Vorgang, an ihnen findet lebhaftes Eindringen der adsorbierten Massen in den Stein statt. Abb. 2 zeigt dies gut an dem Winkel am rechten Ende der Kontaktlinie. Dies Bild erlaubt weiter die Deutung, daß auch die beiden Zwickel durch Kuppeneinlagerung ausgefüllt sind.

3. Sehr wichtig ist, daß die Kristallmimese, die tetraedrische wie die kubische, nur an kleinen Steinen statthat: der größte Tetraeder, von dem ich Kenntnis habe, ist ein von Jungklaus abgebildeter (Serie 1), seine Kante mißt 20 mm; der größte Kubus ein von mir untersuchter von 16 mm Seitenlänge. Dies kann so erklärt werden, daß bei der Mimese nahwirkende Molekularkräfte zur Geltung kommen, die als solche nur bis zu einer bestimmten Größe des Gebildes für dessen Form entscheidend werden, so wie die Oberflächenspannung die Kugelform des Tropfens nicht mehr erzwingt, wenn dessen Größe über ein Bestimmtes hinausgeht.

4. Um Kristallisation handelt es sich nicht bei dieser Kristallmimese. Zwar haben die entstehenden Gebilde, die tetraeder- und die würfelförmigen Steine, eine höchst bestechende Ähnlichkeit mit Kristallen darin, daß, wie bei diesen, für ihre Gestalt die Größe des Kantenwinkels bestimmend ist. Doch ist diese Ähnlichkeit eine durchaus oberflächliche. Denn die Winkelgrößen sind an den mimetischen Steinen ganz allgemein, ebensoweit entfernt davon, konstant zu sein, wie davon, genau mit denen wirklicher Tetraeder oder Hexaeder übereinzustimmen. Diese mimetischen Bildungen wachsen ferner nicht wie Kristalle durch Schichtenauflagerung in bestimmten Achsen, sondern die Schichten entstehen nachträglich, ohne eine Achse zu bevorzugen. Die Struktur der mimetischen Gebilde läßt gleichsam einen Kampf erkennen zwischen Kräften, die zwei unverträglich erscheinenden Zielen zustreben: der Tendenz zur Kugel als derjenigen regelmäßigen dreidimensionalen Gestalt mit relativ kleinster Oberfläche und der zur Bildung von Tetraedern und Kuben, das sind unter den dreidimensionalen regelmäßigen Körpern die mit relativ größter Oberfläche.

Auch alle Äußerungen des Kristalle kennzeichnenden Anisotropismus fehlen; so vor allem die Spaltbarkeit in bestimmter Richtung; wenigstens liegen keine Befunde dafür an diesen Gallensteinen vor.

So kann ich nur noch einmal hinweisen auf die Analogie, die besteht zwischen der Kristallmimese der Gallensteine und der von namhaften Forschern aufgenommenen Umformung der Erdkugel zum Tetraoid. Diese Umformung des Erdballs suchte Lowthian Green verständlich zu machen durch den Hinweis darauf, daß bei der Abkühlung des Erdballs dessen Volumen abnehme, während die bereits erstarrte Rinde dieser Verkleinerung nicht folgen könne, und die Erdkugel ändere ihre Form deshalb in die des Tetraoides ab, weil diese weitestgehend die Möglichkeit gewähre, die zu groß gewordene Oberfläche zu erhalten, unterzubringen. Für die Gallensteine wäre freilich dieser Erklärungsversuch, in dieser Fassung, nicht passend, denn ihre Schale ist nicht so starr, daß sie nicht sollte folgen können. Auch liegt keine Begründung für die Annahme vor, daß das von Lowthian Green ins Auge gefaßte Mißverhältnis zwischen Kern und Rinde hier durch Schrumpfung des Kerns hervorgerufen werde. Hingegen kann ein solches Mißverhältnis hier leicht dadurch zustande kommen, daß, bei ihrem Wachstum durch Adsorption, die Schale des Steines ihrerseits zu weit für den Kern wird; denn bei einer porösen Substanz, als welche die Masse der Anlagerungsschicht bei schwacher Vergrößerung zu erkennen ist, ist mit der inneren Oberfläche und

also mit interstitiellem Wachstum durch Adsorption zu rechnen. Das Bild eines Steindurchschnittes mit den Zwickeln zwischen Kern und Schale, wie es Abb. 2 gibt, läßt diese Deutung zu.

Freilich bleibt im einen wie im anderen Falle, für den Erdball wie für die Gallensteine, die Frage offen, warum dem Raumbedürfnis der Rinde, unter möglichster Beibehaltung der Gestalt eines **regelmäßigen** mathematischen Körpers, abgeholfen wird. Für diese Frage ist es, wie für so vieles an den Gallensteinen, wichtig, daß die Medien, aus denen sie bestehen und an denen diese Vorgänge abspielen, Eigenschaften von Flüssigkeiten zeigen, Faltungen und Brüche sind dadurch ausgeschlossen; und wie der Unterschied zwischen festen und flüssigen Medien kein fester ist, die innere Reibung vielmehr durch äußere Einflüsse sehr stark beeinflußt wird, so scheint mir manche der Beobachtungen über die Kristallmimese der Gallensteine vielleicht nicht ganz wertlos für die Frage des Erdballtetroids.

Die Kristallmimese der Gallensteine scheint mir viel leichter begreiflich für Medien mit Eigenschaften von Flüssigkeiten, namentlich für solche, die Oberflächenaktivität besitzen, was für viele Bestandteile der Gallensteine zutrifft. Dem weiter nachzugehen darf ich aber Forschern überlassen, die in der »Leptophysik« (Rinne) mehr bewandert sind. Mir gelingt es in der sehr isolierten Lage, in der ich arbeiten muß, schwer, mich über das für solche Probleme Vorliegende ausreichend zu unterrichten.



IX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität zu Königsberg.

Die Steigerung der Strophanthinempfindlichkeit des Herzens und besonders der Skelettmuskulatur durch muskellähmende Gifte.

Von

Rudolf Schoen.

(Eingegangen am 13. X. 1922.)

Von den Wirkungen, die der Arzt am Krankenbett mit den Stoffen der Digitalisgruppe erzielen kann, läßt sich im Tierversuch, namentlich am Kaltblüter, nur ein kleiner Teil darstellen. An dem einfachen Modell des nach Straub isolierten Ventrikels vermissen wir fast vollständig die »therapeutische« Wirkung, die Vermehrung des Minutenvolums, und um überhaupt eine Wirkung sichtbar zu machen, sind unverhältnismäßig hohe Giftgaben erforderlich. Wenn z. B. die intravenöse Einspritzung von 0,25 mg Strophanthin beim erwachsenen Menschen unter geeigneten Bedingungen einen vollen therapeutischen Erfolg bringt, können wir dabei unter der Annahme einer Blutmenge von 5 l und unter der — sicher falschen — Voraussetzung, daß das Glykosid restlos in der Blutbahn bleibt, eine Konzentration von 1 : 20000000 berechnen; am Straubschen Herzpräparat liegt die innerhalb 12—24 Stunden wirksame Grenzkonzentration für Strophanthin dagegen zwischen 1—2000000 (Straub 32, Gros 10, Trendelenburg 33). Noch auffälliger wird der Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Strophanthin beim kranken Menschen und am Froschherzen, wenn man nicht die Konzentrationen vergleicht, sondern die jeweils eben noch wirksamen Giftmengen zu den Massen der Herzen in Beziehung bringt. Selbst unter Berücksichtigung des Temperaturkoeffizienten der Digitaliswirkung (Trendelenburg 33) wird man zu der Annahme einer gesteigerten Empfindlichkeit des kranken Herzens gegen die Stoffe der Digitalisgruppe

genötigt, zumal der Herzgesunde auf sonst voll wirksame Gaben eines solchen Giftes nicht erkennbar reagiert (Magnus und Sowton 24, A. Fränkel 7).

Möglicherweise lassen sich auch am überlebenden Froschherzen, ähnlich wie beim herzkranken Menschen, die Vorbedingungen einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber den Herzglykosiden dadurch schaffen, daß man es künstlich krank macht. Auf Anregung von Prof. Hermann Wieland wurden dahinzielende Versuche angestellt; im Laufe der Untersuchungen erwies es sich als notwendig, zur weiteren Klärung Versuchsreihen am Skelettmuskel in größerem Umfang anzuschließen.

1. Teil: Versuche am Herzen.

Methodik.

Um möglichst einfache Verhältnisse zu schaffen, wurde das nach Straub (32) isolierte Froschherz mit muskellähmenden Giften behandelt, weil gerade Herzmuskelschädigungen in der Klinik die unbestrittene Domäne der Digitalisbehandlung sind. Als Muskelgifte wurden Antimon und Kupfer verwandt, von welchen durch die Untersuchungen Harnacks (11) bekannt ist, daß sie den Skelettmuskel lähmen. Seine Versuche am ganzen Frosch ließen frühzeitig eine Herzschädigung erkennen; die Herzwirkung wurde von Harnack nicht genauer studiert, aber als muskulär angesehen. Soloweitschyk (31) nahm im Gegensatz dazu an, daß Antimon zuerst die motorischen Nervenendapparate des Herzens lähmt; es ist dies ein nicht näher begründeter Analogieschluß aus seinem Befund, daß nach resorptiver Vergiftung des Frosches eine allgemeine Lähmung zentraler Art eintritt, bevor eine Muskellähmung zu beobachten ist. Salant und Connet (29) haben kürzlich die Giftigkeit einer Reihe von Schwermetallen am Froschherzen geprüft, dabei aber nur die Zeit bis zum Stillstand registriert ohne die Art der Wirkung zu analysieren.

Als Vertreter der Herzgifte wurde wegen seiner Reinheit und leichten Löslichkeit das krystallisierte g-Strophanthin (Merck) gewählt. Zu den Versuchen dienten Wasserfrösche aus dem frischen Haff. Die im Winter (November bis Februar) verwendeten Herzen erwiesen sich als empfindlicher gegen Strophanthin als die im Frühjahr (März, Mai und Juni) untersuchten. Die Registrierung der Herztätigkeit geschah in der üblichen Weise mit Hebelübertragung 1 : 8 aufs Kymographion.

Herzwirkung von Antimon und Kupfer.

Nach Harnacks Beispiel wurden die komplexen, Eiweiß nicht fällenden Verbindungen verwandt, statt Brechweinstein mit 12,5 % Kaliumgehalt

meist das Natriumantimonyltartrat, das aus Antimontrioxyd durch Behandlung mit den berechneten Mengen Weinsäure und Natronlauge und Ausfällen der eingeengten Lösung mit Alkohol gewonnen wurde. Die Reinheit des Präparates wurde durch jodometrische Bestimmung des Antimongehaltes sichergestellt. Eine Lösung von weinsaurem Kupferoxydnatrium wurde nach der Vorschrift von Harnack (a. a. O.) bereitet. Alle Angaben der Konzentration beziehen sich auf den Gehalt an Schwermetallatom.

Schon die ersten Versuche zeigten, daß die muskellähmende Wirkung dieser Schwermetalle kein einfacher Vorgang ist, sondern selbst der Aufklärung bedarf. Die im folgenden mitgeteilten Versuche sind typische, aus zahlreichen gleichartigen ausgewählte Beispiele.

a) Antimon.

Versuch 310.

(30. V. 1922.)

Antimon in der Konzentration von 1 : 2000 bewirkt sofort einen allmählich zunehmenden Abfall der Hubhöhe; das Herz wird schlaffer, was sich in einem Sinken der Kurvenfußpunkte äußert. Nach 5 Minuten betragen die Hebelausschläge weniger als die Hälfte; während der Versuchszeit ($^3/_4$ Stunde) bleibt das Herz in diesem Zustand.

Konzentrationen von 1:4000 wirken erst nach 20—30 Minuten, von 1:10000 überhaupt nicht mehr erkennbar aufs Froschherz. Rhythmusstörungen gehören innerhalb der ersten halben Stunde nicht zum Bild der Antimonvergiftung. Nach einstündiger Einwirkung des Giftes schreitet die Lähmung allmählich bis zum diastolischen Stillstand fort. Die Frequenz bleibt in der Regel unter Sb-Wirkung unverändert, in einzelnen Fällen ließ sich eine Zunahme um mehrere Schläge (2—5) in der Minute beobachten.

b) Kupfer.

Versuch 37.

(30. XI. 1921).

Kupfer in der Konzentration von 1 : 5000000 bewirkt eine sofort eintretende, sehr langsam zunehmende Verminderung der Hubhöhe; die Kurvenfußpunkte sinken; nach 10 Minuten schlägt das Herz noch mit $^6/_7$ der ursprünglichen Höhe.

Bei einer Konzentration von 1 : 2000000 beträgt die Abnahme der Konzentrationshöhe in 15—30 Minuten etwa die Hälfte, also ungefähr der Giftigkeit von 1 : 2000 Antimon entsprechend. Kupfer ist demnach ein viel stärkeres Herzgift als Antimon.

In Konzentrationen von 1 : 250000—1 : 50000 verläuft die Kupfervergiftung insofern etwas anders, als sich zunächst eine kurzdauernde Tonuszunahme zeigt — Hebung der Kurvenfußpunkte bei unveränderter

Kontraktionshöhe —, welcher sich die früher geschilderte Wirkung, allmählicher Abfall der Hubhöhe und diastolische Erschlaffung anschließen.

Ringerspülung bewirkt weder nach Kupfer, noch nach Antimonvergiftung eine anhaltende Besserung.

Ähnliche Erscheinungen, wie sie nach Antimon und Kupfer allmählich eintreten, Erschlaffung des Herzens, Abnahme der Hubhöhe, diastolischer Stillstand, beobachtet man bekanntlich akut bei einer Verschiebung der Kationen in der Nährlösung, die durch Verminderung des Ca oder Vermehrung des K, d. h. eine Abnahme des Quotienten Ca/K gekennzeichnet ist. Es liegt deshalb nahe, die Beeinflussung der Schwermetallvergiftung durch Veränderung des Kationenverhältnisses zu prüfen.

Analyse der Metallgiftwirkung durch Änderung des Kationenverhältnisses.

Böhm (1) hat am Froschherzen die Grenzen ermittelt, innerhalb derer das Verhältnis Ca/K in der Spülflüssigkeit ohne dauernde Schädigung verändert werden darf. Der Ca-Gehalt kann verdoppelt, der K-Gehalt vervierfacht werden. Dies gilt zunächst nur für das ungeschädigte Herz.

In den folgenden Versuchen wurde jedes Herz auf seine Empfindlichkeit gegen Ca oder K geprüft, ehe es vergiftet wurde. In einer ersten Versuchsreihe wurde der Ablauf der Schwermetallvergiftung in Ca- oder K-reicher Ringerlösung, in einer zweiten der Einfluß von Ca- oder K-Zufuhr zu dem bereits vergifteten Herzen untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß Vermehrung des Ca-Gehalts in der Speiseflüssigkeit des Herzens die Wirkung der Schwermetalle vermindert, Vermehrung des K-Gehalts sie steigert. Z. B. entspricht die Wirkung von Antimon 1 : 2000 in gewöhnlicher Ringerlösung etwa derjenigen von 1 : 667 in Ca-reicher (0,06 % $CaCl_2$) oder von 1 : 10000 in K-reicher (0,03 % KCl) Ringerlösung. Entsprechende Ergebnisse wurden erhalten, als die Wirkung von Kupfer in Ca- und K-reichen Lösungen untersucht wurde; auffällig ist bei K-Überschuß, daß sich die bei höheren Cu-Konzentrationen schon in Ringerlösung beobachtete anfängliche Tonussteigerung bis zur ausgesprochenen Kontraktur verstärkt findet, auch wenn der Ca-Gehalt der Spülflüssigkeit durch den Giftzusatz nicht vermehrt wurde.

Nach vorhergehender Vergiftung des Herzens mit Schwermetall wirkt Ca-Zusatz nur vorübergehend günstig, Zusatz von K wesentlich verschlechternd auf die Herztätigkeit; im letzteren Falle war eine antagonistische Beeinflussung der K-Wirkung durch Ca nicht zu erzielen.

Das mit Antimon oder Kupfer vergiftete Herz verhält sich demnach so, wie wenn es unter erhöhtem K-Einfluß stünde; wie ein in K-reicher oder Ca-armer Ringerlösung schlagendes Herz ist es gegen geringe Ca-Vermehrung überempfindlich, »sensibilisiert für Ca« (Loewi 22). Die langsam eintretende, irreversible Herzschädigung ist wohl als Folge der Bindung der Schwermetalle an das Protoplasma der Zellen anzusehen.

Die Wirkung des Strophanthins auf das schwermetallvergiftete Herz.

Wie in dem vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde, verhält sich das Herz unter dem Einfluß der komplexen Schwermetallsalze, wie wenn es unter chronischem Ca-Mangel stünde. Die Wirkung des Strophanthins auf das durch Verminderung des Ca-Gehalts in der Speiseflüssigkeit geschädigte Froschherz ist in einer während der Niederschrift meiner Versuche erschienenen Arbeit von Geiger und Jarisch (9) eingehend studiert worden; dabei ist es den Grazer Forschern gelungen, einwandfrei eine therapeutische Wirkung des Strophanthins nachzuweisen.

Bei der von mir gewählten, grundsätzlich abweichenden Methodik konnte dieser Nachweis nicht mit Sicherheit erbracht werden; dagegen gelang es zu zeigen, daß die Wirkung des Glykosids durch vorherige Behandlung des Herzens mit Schwermetall ganz erheblich gesteigert wird.

Die innerhalb 1 Stunde eben noch wirksame Konzentration von Strophanthin wurde in einer Anzahl von Versuchen in Übereinstimmung mit Straub (32) zu 1:800000 gefunden. Zur Beurteilung der Strophantinwirkung diente die Tonussteigerung, kenntlich an Hebung der Kurvenfußpunkte, die weiterhin in systolische Kontraktur übergehen kann. Rythmusstörungen können nach vorausgegangener Schwermetallvergiftung nicht mit Sicherheit als Strophanthinwirkung angesprochen werden. Erheblich niedrigere Konzentrationen genügen, wenn das Glykosid auf ein mit Schwermetall vorbehandeltes Herz einwirkt, wie z. B. folgender Versuch zeigt:

Versuch 6.

(10. XI. 1921.)

Unter Antimon 1 : 24000 schlägt das Herz nach 25 Minuten noch mit $^5/_6$ der ursprünglichen Hubhöhe; Ersatz der Spülflüssigkeit durch Stro-

phanthin 1 : 10 000 000 führt in 5 Minuten zu deutlicher Tonussteigerung, nach 10 Minuten ist durch Anstieg der Kurvenfußpunkte die Kontraktionshöhe auf die Hälfte vermindert.

Ganz entsprechende Ergebnisse wurden in weiteren Versuchen bei der Einwirkung von Strophanthinkonzentrationen von 1 : 1 000 000 bis 1 : 20 000 000 auf mit Antimon oder Kupfer vorbehandelte Herzen erhalten. Die Strophanthinwirkung ist stets charakterisiert durch Tonussteigerung, die sich in sofort beginnender, allmählich zunehmender Hebung der Kurvenfußpunkte darstellt, und durch gleichzeitige Verkleinerung der Amplitude. Die Wirkung war stärker bei Ersatz der Giftlösung im Herzen durch Strophanthin als bei bloßem Zusatz desselben in 0,1 ccm. Ringerspülung allein war ohne tonussteigernde Wirkung bei Antimon; nach Kupfervergiftung trat auch da, wie erwähnt, schon geringe Tonuszunahme ein, welche jedoch bei Strophanthinzusatz ungleich stärker wurde. Mit Strophanthinkonzentrationen von 1 : 1 000 000 gelang es, in 20—30 Minuten vorübergehend systolischen Stillstand zu erzeugen.

Mit einer Strophanthinverdünnung 1 : 20 000 000 ist am vorbehandelten Froschherzen eine Konzentration von der Größenordnung als wirksam gezeigt worden, wie sie etwa bei therapeutischer Anwendung von 0,25 mg beim herzkranken Menschen in Betracht kommt. Ein therapeutischer Effekt, Vergrößerung des Minutenvolumens, konnte bei meiner Versuchsanordnung am Froschherzen nicht beobachtet werden, sondern im allgemeinen lediglich Tonuszunahme; gelegentlich findet sich für kurze Zeit eine Vergrößerung der Kontraktionshöhe durch Strophanthin.

Mit Regelmäßigkeit ließen sich Veränderungen der Herztätigkeit durch so kleine Strophanthinmengen nur von November bis Januar erzielen; gegen das Frühjahr hin gelangen sie seltener, im Mai und Juni überhaupt nicht mehr. Die jahreszeitlichen Einflüsse auf die Ansprechbarkeit des Froschherzens für Ca und dementsprechend auch für Digitaliskörper wurden ebenso von Geiger und Jarisch (9) beobachtet und sind schon früher von Langendorf-Hueck (19) und von Howell-Duke (13) beschrieben worden. Im Winter ist die Ca-Empfindlichkeit größer als im Sommer, da das Winterherz ein relatives K-Übergewicht besitzt (Cori 5, Kolm und Pick 15).

Das Sommerherz läßt sich durch Vermehrung des K-Gehalts der Speiseflüssigkeit dem Winterherzen ähnlich machen. Die folgende Zusammenstellung von Versuchen ist mit den Konzentrationen Antimon 1 : 10 000 und Strophanthin 1 : 100 000 angestellt.

1. Versuch 68.
(15. XII. 1921).

Strophanthin bewirkt am ungeschädigten Herzen in 1/2 Stunde Frequenzhalbierung, die sofort einsetzende Tonussteigerung führt innerhalb 1 Stunde nicht zum Stillstand.

2. Versuch 324.
(24. VI. 1922).

Herz schlägt nach 10 Minuten Sb-Einwirkung unverändert; Strophanthin bewirkt sofort Tonuszunahme, nach 6 Minuten Frequenzhalbierung, in 1/2 Stunde systolischen Stillstand.

3. Versuch 321.
(22. VI. 1922).

Herz schlägt nach 10 Minuten Sb-Einwirkung in Ringer + 0,02 % KCl mit 2/5 der Ausgangshubhöhe; Strophanthin bewirkt in 3 Minuten Kontraktionssteigerung durch Vergrößerung von Systole und Diastole, in 5 Minuten Frequenzhalbierung, in 15 Minuten Stillstand in Mittelstellung.

4. Versuch 322.
(23. VI. 1922).

Wie 321 in K-Ringer ohne Sb; Strophanthin bewirkt erst in 20 Minuten Frequenzhalbierung, keinen Stillstand.

Wir sehen also daraus, daß Antimonvergiftung auch beim Sommerherzen die Strophanthinempfindlichkeit erhöht, daß diese Erhöhung jedoch in K-reichem Milieu wesentlich stärker ist. Durch K allein ohne Antimon war diese Steigerung nicht zu erzielen.

Ganz geringe Erhöhung des K-Gehalts beim Sommerherzen von 0,01 auf 0,015 % in der Ringerlösung vermag die Empfindlichkeit mehr zu steigern als höherer K-Zusatz, die Kontrakturwirkung des Strophanthins ist dabei nicht vermindert wie in Versuch 321.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es möglich ist, durch Schwermetalle das überlebende Froschherz so zu verändern, daß es gegen Strophanthin ganz erheblich empfindlicher wird. Es gelingt am Winterherzen noch mit 0,0001—0,00005 mg Strophanthin deutliche Tonussteigerung innerhalb weniger Minuten zu erzielen. Das Bindeglied dieser eigenartigen Wirkung ist die Verschiebung des Ca/K-Quotienten unter dem Einfluß der Schwermetalle zugunsten des Kaliums; dadurch tritt Sensibilisierung für Calcium und damit nach den Untersuchungen von Loewi (22), v. Konschegg (16),

v. Weizsäcker (35), Pietrkowski (26, 27), Wieland (37) auch für Strophanthin ein.

Das Ineineinandergreifen der Wirkung so verschiedenartiger Gifte, wie sie die Schwermetalle und Strophanthin darstellen, auf dem Wege über gesteigerte Ca-Empfindlichkeit ist ein Mechanismus, dem eine allgemeinere Bedeutung zukommen könnte. Um die verwickelten Bedingungen des spontanschlagenden Herzens auszuschalten, wurden die Versuche an einem anderen Organ weitergeführt, dem Skelettmuskel. Die Übertragung auf den Muskel erschien besonders deshalb wünschenswert, weil an diesem Gebilde der Nachweis des muskulären Angriffspunktes von Strophanthin, der in letzter Zeit wiederum in Zweifel gezogen worden ist (Loewe 21), mit größerer Schärfe zu erbringen war.

2. Teil: Versuche am Muskel.

Methodik.

Die Gastroknemien von Wasserfröschen wurden in der üblichen Weise sorgfältig präpariert und in kleinen Bechergläschen in der zu prüfenden Lösung (30 ccm) aufgehängt. Zu jedem Versuch wurde ein zusammengehöriges Muskelpaar verwandt, auf dessen völlig gleichmäßige Behandlung (Präparation, Konzentration der verwendeten Lösungen usw.) streng geachtet wurde. Die verwendeten Giftkonzentrationen wurden so gering gehalten, daß zeitliche Differenzen von $^1/_2$ Stunde in der Vergiftungszeit zweier zusammengehöriger Muskeln ohne Einfluß waren. Meist hingen die Muskeln über Nacht (14—18 Stunden) in der Giftlösung bei 5—10°; höhere Temperaturen beschleunigten die Giftwirkung. Die Versuche erstreckten sich über die Monate Januar bis Juni; jahreszeitliche Unterschiede in der Reaktion der Muskeln zeigten sich dabei nicht. Die Muskeln wurden unter Belastung mit 200 g nahe der Achse des Schreibhebels in der feuchten Kammer mit Schließungsinduktionsschlägen im Abstand von 5 Sekunden bei maximaler Reizstärke bis zur Erschöpfung gereizt. Verglichen wurden die Hubhöhen der beiden Muskeln, die Erregbarkeit, ausgedrückt durch den zu maximaler Zuckung erforderlichen Rollenabstand, und die Dauer der Ermüdungsreihe.

Schwermetallvergiftung des Froschmuskels.

Antimon in Form des Brechweinsteins wurde schon von Buchheim und Eisenmenger (3) 1869 als muskellähmendes Gift angesehen; Harnack (11) verdanken wir genauere Angaben über den muskulären Angriffspunkt der am Frosch durch Antimon und Kupfer erzeugten Lähmung. Soloweitschyk (31) nahm dagegen für Antimon, Luchsinger (23) für Kupfer eine Lähmung zentraler Art an, weil sie diese bei resorptiver Vergiftung von Fröschen zunächst sahen.

Durch genauere Analyse der Wirkung am ganzen Frosch sowie am isolierten Muskel hat Kobert (14) die muskellähmende Eigenschaft von Sb und Cu endgültig festgelegt und den Grad der Giftigkeit bestimmt.

a) Antimonvergiftung.

Aus über 30 Versuchen läßt sich zusammenfassend berichten, daß Antimon (Na- oder K-Antimonyltartrat) ein recht schwaches Muskelgift ist. In der Konzentration von 1 : 24000 ist es in 24 Stunden unwirksam; 1 : 2400 erzeugt in 12—16 Stunden eine gelinde Muskelschädigung, die sich in rascherer Ermüdung kundgibt. Diese Konzentration erschien für die späteren Versuche als am besten geeignet.

b) Kupfervergiftung.

In der Konzentration von 1:1000000 bewirkt Cu in 12—18 Stunden raschere Ermüdung und Verminderung der Hubhöhe. Diese Wirkung ist konstant und mit weitgehender Sicherheit zu erzielen.

Beide Gifte wirken also auf den ausgeschnittenen Froschmuskel lähmend, Cu etwa 400 mal stärker als Sb. Eine mäßig starke Muskellähmung, wie sie für die folgenden Versuche notwendig ist, läßt sich mit beiden zuverlässig hervorrufen. In hohen Konzentrationen (bei Sb 1 : 1200, bei Cu 1 : 100000) heben beide Gifte schon nach kurzer Einwirkungsdauer (1—3 Stunden) die direkte Erregbarkeit des Muskels irreversibel auf. Denselben Einfluß haben mittlere Konzentrationen (bei Sb 1 : 1800, bei Cu 1 : 500000) bei längerer Einwirkungsdauer (3—7 Stunden) oder höherer Temperatur (20°). Bei kürzerer Behandlung mit solchen Konzentrationen äußert sich die Wirkung der Schwermetallvergiftung in einer Verminderung der Hubhöhen, der Erregbarkeit (kleinerer Rollenabstand) und in leichterer Erschöpfbarkeit (Verkürzung der Ermüdungsreihen).

Analyse durch Änderung des Kationenverhältnisses.

Es wurde nun wie am Herzen auch am Muskel versucht, durch Änderung des Kationenverhältnisses die Schwermetallvergiftung zu beeinflussen. Solche Änderungen sind am unvergifteten Muskel durch Overton (25) studiert worden. Er zeigte, daß die Erhöhung des Ca-Gehalts der Ringerlösung von 0,02 auf 0,04% $CaCl_2$, bzw. des K-Gehalts von 0,01 auf 0,03% KCl, wie sie bei den Versuchen der folgenden Tabelle vorgenommen wurde, an sich ohne Einfluß auf die Funktion des Muskels ist.

Tabelle 1a.

Versuch Nr.	Giftkonzentration	$CaCl_2$ in %	Zeit in Stunden	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
19a	Sb 1:2400	0,04	16	15	8	über 30	>	>	>
19b	Sb 1:2400	0,02	16	1	2	5			
41a	Cu 1:1 Mill.	0,04	15	6	5	30	>	>	>
41b	Cu 1:1 Mill.	0,02	15	1	1,5	15			
8a	Sb 1:2400	0,04	$4^1/_2 + 1^1/_2$	20	9,5	30	>	>	=
8b	Sb 1:2400	0,02	$5^1/_2$	6	6	30			
10a	Sb 1:2400	0.04	15 + 1	19	10	nicht bestimmt	>	>	
10b	Sb 1:2400	0,02	16	13	5				
11a	Sb 1:2400	0,04	$15 + 1^1/_2$	9	8,5	—	>	>	
11b	Sb 1:2400	0,02	16	2	6	—			
12a	Sb 1:1200	0,04	$4 + 1^1/_2$	11	8	—	>	>	
12b	Sb 1:1200	0,02	$4^1/_2$	4	2	—			
43a	Cu 1:1 Mill.	0,04	$14 + 1^1/_2$	18	10	75	>	=	>
43b	Cu 1:1 Mill.	0,02	15	7	10	45			
16a	Cu 1:1 Mill.	0,02	14	1	1,5	15	>	>	>
16a_1	Cu 1:1 Mill.	0,04	$2^1/_2$	6	5	30			

Tabelle 1b.

Versuch Nr.	Giftkonzentration	KCl in %	Zeit in Stunden	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
90a	Sb 1:1000	0,02	4 + 2	11	10	35	<	=	<
90b	Sb 1:1000	0,01	$6^1/_2$	13	10	40			
54a	Sb 1:2400	0 02	15	1	3	45	<	<	<
54b	Sb 1:2400	0,01	15	24	10	90			
87a	Cu 1:1 Mill.	0,03	2 + 5	$^1/_2$	2	10	<	=	<
87b	Cu 1:1 Mill.	0,01	$7^1/_2$	$3^1/_2$	2	25			
89a	Sb 1:1000	0,03	2 + 5	1	3	45	<	<	>
89b	Sb 1:1000	0,01	$7^1/_2$	17	8	35			

Ca- und K-Zusatz in Nr. 19, 41, 54 gleichzeitig mit Antimon, sonst erst nach Eintritt der Vergiftung; der Zusatz der Chloride erfolgte in 0,3 ccm zu 30 ccm, der Kontrollmuskel der anderen Seite blieb während dieser Zeit in der Sb- bzw. Cu-Lösung, die mit 0,3 ccm Normalringer verdünnt wurde. In Versuch 16 wurde ausnahmsweise der gleiche Muskel in zeitlicher Folge a — a_1 verwandt. — In der Spalte »Zeit« ist die Einwirkungsdauer der später zugesetzten Substanz hinzuaddiert, z. B. 4 + 2 heißt: 4 Stunden Einwirkung von Sb und 2 Stunden Einwirkung von Sb + KCl (Versuch 90). Zur leichteren Orientierung sind die Spalten a, b und c in Zeichen wiederholt, die sich stets auf das Verhältnis des Versuchsmuskels zur Kontrolle beziehen, > bedeutet »größer«, < »kleiner« und = »ebensogroß«. Die technischen Bemerkungen gelten ebenso für die späteren Tabellen.



Die Tabelle zeigt sehr eindringlich, daß Vermehrung des Ca-Gehalts einen weitgehenden Schutz des Muskels vor der Vergiftung darstellt, während umgekehrt erhöhter K-Gehalt den Eintritt der Vergiftung befördert. Beachtenswert ist dabei, daß diese Wirkung noch eintritt, wenn die Vergiftung bereits einen hohen Grad erreicht hat (Versuch 16), und daß sie nach Art der Ionenwirkung offenbar in kurzer Zeit voll zur Geltung gelangt. Wenn auch die Unterschiede in der Stärke der Vergiftung da am größten sind, wo das Kationenverhältnis schon bei Zusatz des Schwermetalls zum Muskel verändert war, und man versucht sein könnte, daraus zu erschließen, daß hierbei lediglich Permeabilitätsveränderungen der Zellgrenzschichten, Abdichtung durch Ca, Auflockerung durch K, im Spiele sind, so zeigt doch die Wirkung des Kationenzusatzes bei schon eingetretener Sb-Vergiftung, daß das Kationenverhältnis selbst durch den Schwermetalleinfluß verschoben worden ist. Es handelt sich, wie beim Herzen, um ein Überwiegen des K-Anteils als Teilerscheinungen der Schwermetallvergiftung, das durch K-Zusatz verstärkt, durch Ca aber wieder der Norm genähert werden kann. Die Empfindlichkeit gegen Ca ist durch Schwermetalleinfluß gesteigert; die Hubhöhe des Muskels steigt um ein Vielfaches, die Reizbarkeit nimmt zu und die Zeit bis zum Eintritt der Unerregbarkeit ist trotz der gewaltig gesteigerten Arbeitsleistung des Muskels verlängert durch eine Ca-Vermehrung, welche am ungeschädigten Muskel ohne jede wahrnehmbare Wirkung bleibt.

Strophanthinwirkung.

Nachdem die Schwermetallvergiftung des Muskels und ihr Mechanismus untersucht sind, muß sich unser Interesse zunächst der Wirkung der Digitaliskörper auf den Skelettmuskel zuwenden. Diese ist von Dybkowski und Pelikan (6) 1861 entdeckt und von Buchheim und Eisenmenger (3) am Froschmuskel nachgewiesen worden. Schmiedeberg (30) und Koppe (17) erzeugten mit Digitoxin in großen Konzentrationen an Fröschen und Säugetieren eine Skelettmuskellähmung, die sie als direkte ansahen; Harnack (11) rief mit Digitalin, Kobert (14) mit Helleborein Muskellähmung hervor. Die erste eingehende Beschreibung der Muskelwirkung von Strophanthin findet sich in der grundlegenden Arbeit von Fraser (8). Konzentrationen von 1 : 20 000 sind bereits wirkungslos, höhere lähmen. Zunächst entstehen fibrilläre Zuckungen, die bei Kurarisierung wegfallen. Da Fraser mit reiner NaCl-Lösung arbeitete, erklären sich diese zwanglos als Na-Ionenwirkung auf den Nerven (J. Loeb 20). Mit zunehmender Strophanthinwirkung wird der Muskel härter, schließ-

lich tritt Kontraktur ein. Diese faßt Fraser als Analogon der Herzkontraktur auf, indem er auch fürs Herz einen muskulären Angriffspunkt des Strophanthins annimmt.

Hedbom (12) fand nach Antiarinvergiftung des Muskels an Ermüdungskurven rasche Abnahme der Reizbarkeit und Ausdauer. Lähmung und Kontraktur durch Digitalin beschreibt Waller (34); er hielt die Wirkung einer Konzentration 1 : 1000 für so sicher, daß er den Froschmuskel als besonders geeignet zur physiologischen Auswertung der Digitalis empfahl. Botazzi (2) verglich die Kontraktur des Muskels nach Strophanthin mit der Veratrinkontraktur.

Diesen Befunden steht die Ansicht von Roßbach und Anrep (28) gegenüber, daß durch Digitalis der Muskel sich verlängere. Kunkel (18) fand mit Digitalin-Merck 1 : 10000 zwei Wirkungen: bei allmählicher Zufuhr im Bereich geringer Konzentrationen erhöhte Erregbarkeit und größere Hubhöhe des Muskels, bei steigenden Konzentrationen dagegen Lähmung. Auch Cluzet (4) sah vor der Lähmung durch Strophanthin ein kurzes Stadium erhöhter Erregbarkeit.

Die verschiedenen Resultate erklären sich zum Teil durch die verschiedenen Präparate, die verwendet wurden, teils durch die Mannigfaltigkeit der Versuchsbedingungen. Die Mehrzahl der Untersucher konstatierte die Lähmung, die sich bei Strophanthin nicht unter Konzentrationen von 1 : 10000 fand und mit Kontraktur verbunden war; ein Anfangsstadium erhöhter Leistung entging den meisten.

Eine Reihe eigener Versuche bestätigte die geringe Empfindlichkeit des überlebenden Froschmuskels gegen Strophanthin, welches wiederum als Repräsentant der Digitaliskörper gewählt wurde; einige orientierende Versuche mit Digitoxin haben übrigens ergeben, daß die im folgenden geschilderten Wirkungen nicht dem Strophanthin allein zukommen, sondern wohl allen glykosidischen Herzgiften.

Eine Strophanthinkonzentration von 1 : 10000, welche am Froschherzen in 15 Minuten den systolischen Stillstand herbeiführt, läßt den Muskel noch nach Stunden fast intakt. Bei 5stündiger Einwirkung (Zimmertemperatur) zeigt sich vor allem schnellere Ermüdbarkeit des Muskels, gegen welche die Verringerung der Hubhöhe und der Reizbarkeit (Rollenabstand) zurücktritt. Von Kontraktur läßt sich nur insofern reden, als die Erschlaffung des Muskels etwas langsamer vor sich geht. Bei geringeren Konzentrationen ließ sich auch diese Andeutung einer Kontraktur nicht mehr beobachten. Die Schädigung des Muskels durch Strophanthin 1 : 100000 tritt erst nach 7 Stunden

hervor (Zimmertemperatur) und beschränkt sich auf Verkürzung der Zeit bis zum Eintritt der Unerregbarkeit. Schon nach 2 stündiger Einwirkung findet sich jedoch bei dieser Konzentratien im Gegensatz zu höheren oder zu längerer Einwirkungsdauer leichte Steigerung der Zuckungshöhe und der Reizbarkeit um 20%. Dies ist die erste geringe Veränderung durch Strophanthin, welcher die Lähmung nachfolgt; sie findet sich nur in den Beobachtungen von Kunkel (18) und Cluzet (4) erwähnt. Strophanthinkonzentrationen unter 1:100000 sind innerhalb 24 Stunden am Muskel unwirksam.

Strophanthinwirkung auf den mit Sb oder Cu vorbehandelten Muskel.

Der ungeschädigte Muskel ist, wie gesagt, gegen Strophanthin recht wenig empfindlich. Die Schwermetallvergiftung (Sb oder Cu) wurde bis zur deutlichen, aber nicht zu starken Muskelschädigung bei meist 12—18 stündiger Einwirkungszeit durchgeführt; einem Muskel jedes Paares wurde in den letzten Stunden Strophanthin in 0,3 ccm Ringerlösung zugesetzt, dem Kontrollmuskel die gleiche Menge Ringerlösung. Die Einwirkungszeit des Strophanthins schwankte zwischen $^1/_2$ bis 4 Stunden.

1. Antimon.

Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von Versuchen, in denen der mit Antimon — ob Natrium- oder Kaliumantimonyltartrat verwendet wurde, erwies sich als gleichgültig — vorbehandelte Muskel mit Strophanthin vergiftet wurde; die Versuche sind nach fallenden Strophanthinkonzentrationen angeordnet.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Sb-Konzentration	Strophanthinkonzentration	Zeit in Std.	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
28 a	1:2400 (K)	1:10000	15 + 1½	10	7	60	<	=	<
28 b	1:2400 (K)	—	17	13	7	über 60			
30 a	1:2400 (K)	1:100000	15 + 3	5	8	nicht bestimmt	<	>	
30 b	1:2400 (K)	—	18	24	5				
79 a	1:1000 (Na)	1:100000	4½ + 2	12	8	35	<	=	<
79 b	1:1000 (Na)	—	6	13	8	50			
37 a	1:2400 (K)	1:10 Mill.	4	0	0	0	<	<	<
37 b	1:2400 (K)	—	4	11	6	30			
38 a	1:2400 (K)	1:10 Mill.	15 + 1	0	0	0	<	<	<
38 b	1:2400 (K)	—	15½	11	9	45			
52 a	1:2400 (K)	1:50 Mill.	15 + 5/4	5	11	45	>	>	>
52 b	1:2400 (K)	—	16	2	9	25			
77 a	1:10000 (Na)	1:50 Mill.	17 + 1½	11	11	40	=	>	>
77 b	1:10000 (Na)	—	17½	11	10	25			
46 a	1:2400 (K)	1:100 Mill.	16 + 4	24	11	90	>	>	>
46 b	1:2400 (K)	—	19½	22	9	75			

In sämtlichen Versuchen ist eine deutliche Wirkung des zugesetzten Strophanthins vorhanden, selbst bei den niedrigsten Konzentrationen. Im Vergleich mit dem intakten Muskel bedeutet dies eine enorme Steigerung der Strophanthinwirkung. Dabei tritt auf den ersten Blick eine Zweiteilung hervor. Konzentrationen von 1 : 10000 bis 1 : 10 Millionen setzen die Zuckungshöhe und meistens auch die Reizbarkeit herab und lassen den Muskel schneller ermüden. Im Gegensatz dazu erhöhen die Konzentrationen von 1 : 50 und 1 : 100 Millionen Hubhöhe und Reizbarkeit und verlängern die Erschöpfungszeit. Die wirksame Grenzkonzentration ist mit 1 : 100 Millionen erreicht.

2. Kupfer.

Da sich die Kupfervergiftung des Muskels noch regelmäßiger als die mit Antimon in gewünschter Stärke erzielen ließ, beide Schwermetalle jedoch in ihrer Wirkung übereinstimmen, wurden die meisten Versuche mit Kupfer angestellt. Die folgende Tabelle gibt über die Versuche nach Vorbehandlung mit Kupfer Aufschluß.

Tabelle 3.

Versuch Nr.	Cu-Konzentration	Strophanthinkonzentration	Zeit in Std.	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
31 a	1 : 1 Mill.	1 : 100000	$3 + 1\frac{1}{2}$	13	10,5	40	<	>	<
31 b	1 : 1 »	—	4	21	8,5	70			
32 a	1 : 500000	1 : 100000	$2\frac{1}{4}$ (38°)	0,5	—	5	<		<
32 b	1 : 500000	—	2	15	—	30			
64 a	1 : 1 Mill.	1 : 1 Mill.	$14 + \frac{1}{2}$	3	2	40	<	<	>
64 b	1 : 1 »	—	15	5	5	35			
55 a	1 : 1 »	1 : 5 Mill.	14 + 2	0,5	1	5	<	<	<
55 b	1 : 1 »	—	16	1	2	15			
62 a	1 : 1 »	1 : 5 Mill.	2 + 3	10	3	30	<	<	<
62 b	1 : 1 »	—	$4\frac{1}{2}$	14	6	60			
39 a	1 : 1 »	1 : 10 Mill.	16 [1]	0	0	0	<	<	<
39 b	1 : 1 »	—	15	9	10,5	über 60			
66 a	1 : 750000	1 : 20 Mill.	$3\frac{1}{2} + 3\frac{1}{2}$	3,5	—	30	<		<
66 b	1 : 750000	—	$7\frac{1}{4}$	10	—	45			
58 a	1 : 1 Mill.	1 : 10 Mill.	$16 + 1\frac{1}{2}$	14	9	75	>	>	>
58 b	1 : 1 »	—	17	13	8	20			
56 a	1 : 1 »	1 : 20 Mill.	14 + 3	5	12	25	>	<	>
56 b	1 : 1 »	—	17	2	13	15			
95 a	1 : 1 »	1 : 20 Mill.	$1\frac{3}{4}$ [1]	27	10	über 20	>	=	>
95 b	1 : 1 »	—	$1\frac{1}{2}$	24	10	20			
49 a	1 : 1 »	1 : 50 Mill.	$14\frac{1}{2} + 1\frac{1}{2}$	3	10	30	>	>	>
49 b	1 : 1 »	—	16	1	1	15			

1) Zusatz von Strophanthin gleichzeitig mit Cu.



Versuch Nr.	Cu-Konzentration	Strophanthinkonzentration	Zeit in Std.	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
69 a	1 : 1 Mill.	1 : 50 Mill.	$15^1/_2 + 1$	3	4	25	>	=	>
69 b	1 : 1 »	—	16	1,5	4	20			
68 a	1 : 1 »	1 : 50 Mill.	$7^1/_2 + {}^3/_4$	2	2	10	>	>	>
68 b	1 : 1 »	—	8	0	0	0			
50 a	1 : 1 »	1 : 100 Mill.	$16 + 2^1/_2$	13	7,5	25	>	>	=
50 b	1 : 1 »	—	18	1,5	2	25			
44 a	1 : 1 »	1 : 100 Mill.	15 + 3	17	6	40	>	>	<
44 b	1 : 1 »	—	18	2	4	50			
42 a	1 : 1 »	1 : 100 Mill.	14 + 6	2,5	11	30	<	>	>
42 b	1 : 1 »	—	20	3	3	13			

Ganz entsprechend den am antimonvergifteten Muskel gewonnenen Erfahrungen finden wir auch nach Kupfervergiftung die enorme Steigerung in der Empfindlichkeit des Muskels gegen Strophanthin bis zur Grenzkonzentration 1 : 100 Millionen. Ebenso zeigt sich mit eindrucksvoller Schärfe der Unterschied in der Wirkung der Konzentrationen über 1 : 10—1 : 20 Millionen und der darunter gelegenen. Jene vermindern Hubhöhe und Reizbarkeit und verkürzen die Zeit bis zum Eintritt der Unerregbarkeit, diese bewirken das Gegenteil. Bei Betrachtung der Kurven fällt auf, daß die Ermüdung nach einer anfänglichen Steigerung der Hubhöhe unter Strophanthinwirkung sehr rasch eintritt.

Außer der Strophanthinkonzentration ist der Grad der vorausgegangenen Schwermetallvergiftung jeweils bestimmend für die Wirkung. Versuch 39 (Tab. 3) zeigt, daß nach 16 stündiger Strophanthin einwirkung der Muskel völlig unerregbar geworden ist, die Kontrolle dagegen über 1 Stunde reizbar war. Den Einfluß der Schwere der Metallvergiftung auf die Strophanthinwirkung kann man aus folgenden Versuchen beurteilen:

Versuch 35.

Schwache Vergiftung mit Cu 1 : 500 000 nach $^3/_4$ Stunden bei 38°; Strophanthin 1 : 1 Million ist nach $^1/_2$ Stunde ohne Einfluß außer geringer Steigerung der Hubhöhe.

Versuch 63.

Starke Vergiftung mit Cu 1 : 1 Million nach 16 Stunden bei Zimmertemperatur; Strophanthin 1 : 1 Million läßt nach $^1/_2$ Stunde (wie vorher) den Muskel doppelt so schnell unerregbar werden wie die Kontrolle, ebenfalls mit geringer Zunahme der Hubhöhe.

Der Nachweis einer Muskelwirkung geringster Strophanthinkonzentrationen ist mir regelmäßig gelungen; die Voraussetzung

dafür ist allerdings eine deutliche Schwermetallschädigung, die andererseits nicht zu weit, nicht bis zur völligen Unerregbarkeit beider Muskeln, getrieben werden darf.

Um vergleichbare Resultate zu erhalten, ist es nötig, die Schwermetallschädigung des Muskels und die Einwirkungszeit des Strophanthins in allen Versuchen annähernd gleich zu gestalten, was bei der Verschiedenheit des Muskelmaterials (Masse, Oberfläche) nicht leicht ist. Nur dadurch erscheint die Trennung in lähmende und leistungserhöhende Strophanthinkonzentrationen so scharf. Schon bei Untersuchung der Strophanthinwirkung am ungeschädigten Muskel ist die Leistungssteigerung bei der Konzentration 1 : 100000 aufgetreten, dann bei 1 : 1 Million am vorbehandelten Muskel, sie zeigte sich aber auf Erhöhung der Hubhöhe beschränkt. Bei den schwächsten Konzentrationen von 1 : 50—1 : 100 Millionen dagegen war sie stärker ausgeprägt und auf Hubhöhe, Reizbarkeit und Erregbarkeitsdauer in gleicher Weise ausgedehnt. Aus diesen Erfahrungen können wir schließen, daß die erregende, leistungssteigernde Wirkung der lähmenden stets vorausgeht, aber meist nur ein sehr rasch vorübergehendes Vorstadium darstellt, das sich am deutlichsten an der Hubhöhe erkennen läßt. Bei ganz schwacher Strophanthineinwirkung zieht sich dieses Vorstadium in die Länge und zeigt sich in vollem Ausmaß; die Lähmung folgt hier, wenn überhaupt, erst nach Stunden. So zeigt der folgende Versuch eine lähmende Wirkung einer sehr niedrigen Strophanthinkonzentration nach langer Einwirkung.

Versuch 45.

Auf Strophanthin 1 : 100 Millionen ist nach 5 stündiger Einwirkung an einem 18 Stunden mit Cu 1 : 1 Million stark vergifteten Muskel die Hubhöhe auf $^1/_3$, die Zeit der Erregbarkeit auf $^7/_8$ gegenüber dem Kontrollmuskel ohne Strophanthin herabgesetzt.

Eine mittlere Strophanthinkonzentration, die weder lähmend noch leistungssteigernd wirkte, wurde nicht gefunden. Auch dieses deutet darauf hin, daß Leistungserhöhung und Lähmung nur zwei verschiedene Stadien der Strophanthinwirkung darstellen, die sich je nach der Konzentration schneller oder langsamer folgen. Die Eigentümlichkeit der Schwermetallvergiftung besteht darin, daß sie, wie wir nun zusammenfassend sagen können, die Empfindlichkeit des Froschmuskels für Strophanthin ungemein erhöht und dadurch eine Zweiteilung in Leistungssteigerung und Lähmung durch Strophanthin hervortreten läßt.

Es bleibt noch zu untersuchen, wie diese erhöhte Empfindlichkeit des metallvergifteten Muskels gegen Strophanthin zustande kommt. Wir haben gesehen, daß sich unter der Metalleinwirkung das Kationenverhältnis nach der Seite des Kaliums verschiebt, daß eine Sensibilisierung für Calcium eintritt. Damit ist der Weg, der einzuschlagen ist, gewiesen.

Einfluß von Kationenveränderungen auf die Strophanthinwirkung.

Als Vorbild diente das Herz. Von diesem Organ wissen wir, daß Verminderung des Ca-Gehalts für Strophanthin sensibilisiert. Dementsprechend sind in Tabelle 4 Versuche aufgeführt, in denen die Wirkung des Strophanthins auf den Skelettmuskel in K-reicher und Ca-armer Ringerlösung untersucht wurde.

Tabelle 4a.

Versuch Nr.	KCl in %	Strophanthinkonzentration	Zeit in Std.	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
72 a	0 02	1:100000	$18\frac{1}{2}+1\frac{1}{2}$	17	10	55	>	>	<
72 b	0,02	—	19	14	6	75			
71 a	0.02	1:1 Mill.	13 + 3	19	10	45	>	=	<
71 b	0,02	—	15	16	10	90			
74 a	0,02	1:10 Mill.	$15+1\frac{1}{2}$	20	11	90	>	=	=
74 b	0,02	—	16	19,5	11	90			
75 a	0,03	1:10000	$6+1\frac{1}{2}$	16	10	20	<	>	<
75 b	0,03	—	8	19	9	über 40			
76 a	0,03	1:10 Mill.	$20\frac{1}{2}+1$	7	11	30	=	=	<
76 b	0,03	—	$21\frac{1}{2}$	7	11	60			
73 a	0,03	1:100 Mill.	$3\frac{1}{2}+2\frac{1}{2}$	15	10	90	=	=	=
73 b	0,03	—	$4\frac{1}{2}$	15	10	90			

Tabelle 4b.

Versuch Nr.	$CaCl_2$ in %	Strophanthinkonzentration	Zeit in Std.	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
98 a	0,01	1:10000	4 + 2	11	6	45	<	<	<
98 b	0,02	—	5	14	8	60			
88 a	0	1:100000	$4+\frac{1}{2}$	8	7	30	<	<	<
88 b	0,02	—	$4\frac{1}{2}$	10	9	60			

Wie man sieht, zeigt sich Strophanthin bei Verdoppelung des K-Gehaltes der Ringerlösung noch in der Konzentration 1 : 1000000, bei Verdreifachung desselben noch in der Konzentration 1 : 10000000

durch schnelleren Eintritt der Unerregbarkeit als wirksam. Reizbarkeit und Hubhöhe sind nicht einheitlich verändert. Ebenso zeigen die Versuche der Tabelle 4b, wie unter dem Einfluß einer Verminderung des Ca die Muskelgiftigkeit des Strophanthins zunimmt. In weiteren Versuchen wurden, um den Einwand einer primären Beeinflussung der Permeabilität des Muskels durch Ca auszuschalten, die Muskelpaare zuerst längere Zeit mit Strophanthin behandelt; danach wurde einem Muskel jeden Paares Ca zugesetzt.

Tabelle 5.

Versuch Nr.	Strophanthinkonzentration	$CaCl_2$ in %	Zeit in Stunden	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
95a	1: 10000	0,04	$4+1\frac{1}{2}$	16	10	60	>	>	<
95b	1: 10000	0,02	5	11	7	75			
97a	1: 10000	0,04	$3\frac{1}{2}+2$	15	10	über 30	>	>	>
97b	1: 10000	0,02	6	11	10	20			
93a	1:100000	0,04	$2+5\frac{1}{2}$	20	10	über 30	>	=	>
93b	1:100000	0,02	7	19	10	30			
91a	1:100000	0,04	5+18	1,5	7	30	>	>	>
91b	1:100000	0,02	23	0	0	0			

Diese Versuche zeigen, daß Kalium die Giftigkeit des Strophanthins erhöht, Calcium sie vermindert. Am Herzen sind weitgehende Übereinstimmungen in der Strophanthin- und Ca-Wirkung vorhanden; so beschleunigt Ca-Überschuß den Eintritt der systolischen Kontraktur (Werschinin 36). Am Muskel wirkt Calcium der Strophanthinlähmung direkt entgegen; hier ist es nur die kurzdauernde, der Lähmung vorausgehende Leistungssteigerung, mit der sich die Calciumwirkung vergleichen läßt. Die kleinsten noch wirksamen Strophanthinkonzentrationen (1 : 50—100 Millionen) entsprechen in ihrem Erfolg am schwermetallvergifteten Muskel ganz der Vermehrung des Ca-Gehaltes in der Ringerlösung. Es wurde nun untersucht, ob weitere Erhöhung des Ca-Gehaltes eine der lähmenden Wirkung höherer Strophanthindosen vergleichbare Wirkung hervorruft.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß noch eine Steigerung der Ca-Konzentration auf das 25fache der normalen Ringerlösung bei $^3/_4$stündiger Einwirkung Hubhöhe, Reizbarkeit und Ermüdungszeit des metallvergifteten Muskels vergrößert (Versuch 96); erst bei 5stündiger Einwirkung lähmt diese Konzentration den vergifteten Muskel (Versuch 86). Doch wird nach Overton (25) auch der intakte Muskel durch so hohe Ca-Konzentrationen in mehreren Stunden geschädigt.

Tabelle 6.

Versuch Nr.	Cu-Konzentration	$CaCl_2$ in %	Zeit in Stunden	a) Hubhöhe in mm	b) Rollenabstand in cm	c) Ermüdungszeit in Minuten	a)	b)	c)
83a	1:1 Million	0,07	2	18	13	über 20	>	>	>
83b	1:1 »	0,02	2	10	9	15			
85a	1:1 »	0,07	4 + 1	6	11	über 10	>	>	>
85b	1:1 »	0,02	5	2	10	10			
84a	1:1 »	0,12	4 + 1	15	13	über 25	>	>	>
84b	1:1 »	0,02	5	10,5	11	20			
96a	1:1 »	0,52	$3\frac{1}{2} + \frac{3}{4}$	11	12	10	>	>	<
96b	1:1 »	0,02	4	4	3	20			
86a	1:1 »	0,52	2 + 5	0	0	0	<	<	<
86b	1:1 »	0,02	7	4	3	20			

Eine Analogie zu der lähmenden Strophanthinwirkung können wir also höchstens bei sehr hohen Ca-Konzentrationen nach längerer Einwirkungszeit erkennen, die aber weit außerhalb physiologischen Vorkommens liegen.

Angriffspunkt des Strophanthins.

Die Beeinflussung der Strophanthinwirkung durch typische Muskelgifte, die Schwermetalle Sb und Cu, macht zusammen mit der Versuchsanordnung, der direkten Muskelreizung, einen anderen als muskulären Angriffspunkt des Strophanthins unwahrscheinlich. Um alle Nerveneinflüsse auf den Muskel mit völliger Sicherheit auszuschließen zu können, wurde eine Reihe von Versuchen so angestellt, daß der Muskel außer mit dem vergiftenden Schwermetall entweder mit Kurare 1:100000 oder Atropin. sulf. 1:10000 oder Ergotamin-Sandoz 1:30000 behandelt wurde. Die Strophanthinwirkung trat danach stets ganz in der gleichen Weise ein wie ohne diese Zusätze. Damit sind sowohl motorische wie autonome Nervenendapparate für das Zustandekommen der Strophanthinwirkung sicher auszuschließen; der Angriffspunkt des Strophanthins ist der Muskel selbst.

Erörterung der Ergebnisse.

Die aus den Versuchen am Froschherzen abgeleiteten Anschauungen über das Wesen der Schwermetallvergiftung durch Antimon und Kupfer sind durch die Untersuchungen am Froschmuskel bestätigt worden; der muskuläre Angriffspunkt ist für beide Organe festgestellt. Übereinstimmend zeigte sich, daß Schwere und Schnelligkeit des Eintrittes der Metallvergiftung vom Kationenverhältnis der

Giftlösung innerhalb weiter Grenzen abhängen. Kationenveränderungen nach Eintritt der Vergiftung in Konzentrationen, welche das ungeschädigte Organ nicht merklich beeinflussen, zeigten sich außerordentlich wirksam. Stets war durch K-Überschuß die Giftwirkung verstärkt, durch Ca-Vermehrung dagegen abgeschwächt. Das unter Einfluß von Sb oder Cu stehende Organ reagierte gegen Kationenveränderungen so, wie wenn es selbst bereits sein Kationenverhältnis nach der Seite des Kaliums verschoben hätte. Kupfer erwies sich als besonders rasch und stark sensibilisierend für Ca; im Wesen der Wirkung waren Antimon und Kupfer einander gleich. Die antagonistische Wirkung des Ca zur Schwermetallvergiftung trat am Herzen nur vorübergehend auf, während sie am Muskel stundenlang nachweisbar blieb. Wesentliche Unterschiede, welche nicht durch die Verschiedenheit der Organe und der Versuchsbedingungen zu erklären sind, haben sich bei der Antimon- und Kupferwirkung am Herzen und Muskel nicht gezeigt. Die Wirkung der Schwermetalle, welche uns am meisten interessiert, ist die außerordentliche Steigerung der Empfindlichkeit von Herz und Muskel gegen Strophanthin. Am Herzen erstreckt sich die tonussteigernde Wirkung des Strophanthins bis zur Verdünnung von 1 : 20 Millionen; die therapeutisch am Herzkranken wirksamen Konzentrationen sind wohl kaum wesentlich geringer. Insofern decken sich Versuch und klinische Erfahrung und die eingangs gestellte Frage darf bejaht werden: es ist möglich, den Herzmuskel experimentell so zu schädigen, daß die Vorbedingungen einer gesteigerten Empfindlichkeit gegen Digitaliskörper geschaffen werden, wie sie beim kranken Menschen vorhanden sein können.

Als Angriffspunkt der digitalisartigen Glykoside ist die Muskelzelle durch den Nachweis ihrer Wirksamkeit an dem von allen nervösen Einflüssen gelösten Muskel dadurch festgestellt, daß dieser auf niedrigste Strophanthinkonzentrationen in einer dem Herzen gleichartigen Weise anspricht. Seine Empfindlichkeit gegen die glykosidischen Herzgifte ist nach Vorbehandlung mit Schwermetall mindestens ebenso groß wie die des Herzens. Es ist deshalb der Begriff der »elektiven Herzwirkung« der Digitaliskörper dahin zu ergänzen, daß in diesen Fällen eine »elektive Herzschädigung« besteht, welche eben nur am Herzen die Voraussetzungen für eine gesteigerte Empfindlichkeit schafft.

Zusammenfassung.

1. Durch die muskellähmenden Schwermetalle Antimon und Kupfer gelingt es, am überlebenden Herzen und Skelettmuskel des

Frosches eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Strophanthin zu erzeugen. Dabei findet man am Herzen als eben noch wirksam eine Strophanthinkonzentration von 1 : 20 Millionen (gegenüber 1 : 800000 am normalen Herzen), am Muskel von 1 : 100 Millionen (gegenüber 1 : 100000 am ungeschädigten Muskel).

2. Die Wirkung des Strophanthins auf den schwermetallvergifteten Skelettmuskel äußert sich bei höheren Konzentrationen (bis herab zu 1 : 20 Millionen) in Verminderung, bei niedrigeren in Steigerung seiner Funktionen (Erregbarkeit, Hubhöhe der Einzelzuckung, Zahl der Zuckungen bis zu völliger Erschöpfung).

3. Die Wirkung der Schwermetalle wird als eine mittelbare aufgefaßt, die durch eine Verschiebung des Kationenverhältnisses zugunsten des Kaliums die Veränderungen der Organfunktionen und die gesteigerte Empfindlichkeit gegen Strophanthin verursacht.

4. Angriffspunkt des Strophanthins ist die Muskelzelle; der Herzmuskel ist für dieses Gift kaum in höherem Maße ansprechbar als der quergestreifte Muskel, wenn beide in gleicher Weise zuvor geschädigt waren. In Fällen der therapeutischen Digitaliswirkung am Menschen ist die empfindlichkeitssteigernde Schädigung wohl stets auf das Herz beschränkt, wodurch der Anschein einer elektiven Herzwirkung erweckt wird.

Literatur.

1. Boehm, Über das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75, S. 230. — 2. Botazzi, Über die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, glatte und atriale Muskulatur. Engelmanns Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901, Suppl.-Bd., S. 397. — 3. Buchheim und Eisenmenger, Über den Einfluß einiger Gifte auf die Zuckungskurve des Froschmuskels. Eck. Beitr. z. Anat. u. Physiol. 1861, Bd. 5, S. 73. — 4. Cluzet, Action de la Strophanthine sur les réactions électriques des muscles et des nerfs de la grenouille. Compt. rend. de la soc. de Biol. d. Paris 1900, S. 313. — 5. Cori, Über die Ursachen der Unterschiede in der Herznervenerregbarkeit bei Fröschen zu verschiedenen Jahreszeiten. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 130. — 6. Dybkowski und Pelikan, Recherches physiologiques sur l'action des differents poisons du cœur. Gaz. médic. 1861, S. 626. — 7. Fraenkel, A., Über Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1537. — 8. Fraser, Strophanthus hispidus, its natural history, chemistry and pharmakology. Transact. of the royal soc. of Edinburgh 1892, Bd. 36, S. 343. — 9. Geiger und Jarisch, Über therapeutische und toxische Wirkung des Strophanthins auf das Froschherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 94. S. 52. — 10. Gros, Die pharmakodynamischen Grenzwerte des Strophanthins für das Eskulentenherz. Ebenda 1913, Bd. 71, S. 364. — 11. Harnack, Über die Wirkung der Emetika auf die quergestreiften Muskeln. Ebenda 1875, Bd. 3, S. 44. — 12. Hedbom, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Antiarins. Wirkung auf den neuro-muskulären Appa-

rat des Kaltblüters. Ebenda 1901, Bd. 45, S. 317. — 13. Howell und Duke, The effect of vagus-inhibition on the output of Potassium from the heart. Amer. Journ. of Physiol. 1918, Bd. 21, S. 51. — 14. Kobert, Über den Einfluß verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. 15, S. 22. — 15. Kolm und Pick, Über die Bedeutung des Kaliums für die Selbststeuerung des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 185, S. 235. — 16. v. Konschegg, Über Beziehungen zwischen Herzmitteln und physiologischer Kationenwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 251. — 17. Koppe, Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleins. Ebenda 1875, Bd. 3, S. 275. — 18. Kunkel, Über die Grundwirkung von Giften auf die quergestreifte Muskelsubstanz. Arch. f. d. ges. Physiol. 1885, Bd. 36, S. 353. — 19. Langendorf-Hueck, Wirkung des Calciums auf das Herz. Ebenda 1903, Bd. 96, S. 473. — 20. Loeb, J., Über physiologische Ionenwirkungen. Oppenheimers Handb. d. Biochemie 1. Teil, 1908, S. 108. — 21. Loewe, S., Neue Beobachtungen über Herzfunktion und Digitaliswirkung. Deutsche med. Wochenschrift 1919, S. 1433. — 22. Loewi, O., Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Calciumwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 133 und 1918, Bd. 83, S. 366. — 23. Luchsinger, Eine toxische Versuchsreihe. Ebenda 1881, Bd. 14, S. 370. — 24. Magnus und Sowton, Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper. Ebenda 1910, Bd. 63, S. 255. — 25. Overton, Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven. Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Bd. 105, S. 176. — 26. Pietrkowski, Die Wirkungen des Strophanthins auf Kolloide. Biochem. Ztschr. 1919, Bd. 98, S. 92. — 27. Derselbe, Zur Elektrolytkombination der Ringerlösung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 301. — 28. Roßbach und Anrep, Einfluß von Giften und Arzneimitteln auf die Länge und Dehnbarkeit der quergestreiften Muskeln. Arch. f. d. ges. Physiol. 1880, Bd. 21, S. 240. — 29. Salant and Connet, The influence of heavy metals on the isolated frogsheart. Journ. of Pharm. and exper. Therapeutics 1920, Bd. 15, S. 217. — 30. Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea L. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 16. — 31. Soloweitschyk, Über die Wirkung der Antimonverbindungen auf den tierischen Organismus. Ebenda 1880, Bd. 12, S. 438. — 32. Straub, W., Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung. Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 393. — 33. Trendelenburg, P., Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykositischer Herzgifte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 256. — 34. Waller, The action of the Digitaline and allied substances upon striated muscle. Journ. of Physiol. 1909, Bd. 38, S. 464. — 35. v. Weizsäcker, Einige Beobachtungen über die Verteilung sowie die arbeitssteigernde Wirkung von Herzglykosiden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 247. — 36. Werschinin, Über die systolische und diastolische Herzwirkung des g-Strophanthins. Ebenda 1909, Bd. 60, S. 328. — 37. Wieland, Herm., Über die Bedeutung des Calciums für die geringe Empfindlichkeit der Kröte gegen Herzgifte. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 94.

X.

Aus dem Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie des allgemeinen Krankenhauses Eppendorf in Hamburg.

Die Erhöhung der Calciumionen im menschlichen Serum nach intravenöser Zufuhr von Kalksalzen.

Von

Ernst Sieburg und Adolf Keßler.

(Mit 9 Kurven.)

(Eingegangen am 12. X. 1922.)

Bei der zur Zeit sehr in Ansehen stehenden Kalktherapie gilt es das im Organismus bestehende Verhältnis zwischen den Calcium- und anderen Ionen zugunsten einer Vergrößerung des Wertes für Calcium in diesem Quotienten zu verschieben. Dabei soll es sich der Art der verstärkten Calciumionenwirkung nach nicht um einen momentan wieder verschwindenden Effekt, sondern um eine längere Zeit hindurch bestehende Wirkung handeln. Diese wird in vielen Fällen an die Verweildauer eines Überschusses von Calciumionen gegenüber anderen Ionen in den Gewebsflüssigkeiten gebunden sein.

Das Verhalten des Kalkes im Blute in quantitativer Hinsicht nach Kalkbehandlung ist von Heubner und Rona[1]) studiert. Sie experimentierten an Katzen und benutzten als Calciumverbindung Calciumchlorid in wässeriger Lösung, und zwar meist in sehr hohen Dosen, die sich den tödlichen nahe erwiesen. Hierbei wurde gefunden, daß nach intravenöser Zufuhr hoher Kalkdosen der Gesamtblutkalk bei der Katze geraume Zeit auf das 2—3fache der Norm erhöht bleibt und erst nach etwa 2 Stunden den Ursprungswert wieder erreicht. Nach subkutaner Zufuhr stieg der Gesamtblutkalk im Laufe der ersten Stunde auf etwa das $1^1/_2$fache der Norm und hielt diese Höhe stundenlang an. Durch Inhalation ließen sich Steigerungen des Blutkalkes um etwa ein Drittel über die Norm erzielen.

1) W. Heubner und P. Rona, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 93, S. 187.

Die Bestimmung des Blutkalkes geschah bei diesen Untersuchungen nach chemischer Methode. Hierdurch wird die Summe des Gesamtcalciums bestimmt, der Calciumionen, der nicht dissoziierten Kalksalze und gleichzeitig des Calciums in »maskierter« Form. Für die Änderungen der Calciumionenkonzentration im Blute, die uns bei der Kalktherapie in erster Linie interessierte, sind chemische Kalkanalysen in der Asche von Körperbestandteilen nicht entscheidend.

Bei der Kalktherapie am Menschen wird, wie auch Heubner und Rona hervorheben, die Dosierung des Calciums erheblich unter der Größe bleiben müssen, wie diese Autoren sie in ihren Tierversuchen anwandten. Weiter wird es a priori sicherlich nicht gleichgültig sein, an welche Anionen das eingeführte Calcium gebunden ist, wenigstens nicht bei parenteraler Zufuhr, da die verschiedenen Salze auch verschieden dissoziiert sind. Nach den Beobachtungen von Freudenberg und György[1]) über die Kalkbindung durch tierische Gewebe besteht ein Einfluß der Anionen der Kalksalze auf die Kalkbindung an die Gewebskolloide derart, daß z. B. die Bindung beim Chlorid schwächer ist als beim Azetat, Nitrat, Phosphat und Bikarbonat. Auch durch die Gegenwart von gewissen stickstoffhaltigen organischen Stoffen wird die Bindung von Calcium aus wässerigen Lösungen an Gewebskolloide gehemmt. Wird Calcium gleichzeitig in Mischung mit anderen Stoffen in die Blutbahn eingeführt, so kann hierdurch die Elektrolytkombination im Blute in ganz anderer Weise gestört werden, wie durch Einführung des betreffenden Calciumsalzes allein in rein wässeriger Lösung. Speziell bei Injektionen von Kalksalzen mit Kolloiden in die Blutbahn müssen wir daran denken, daß hier eine teilweise Bindung von Calcium an die körperfremden Kolloide schon außerhalb des Körpers erfolgen kann, die sich im Organismus erst allmählich wieder löst; es ist auch nicht von der Hand zu weisen, daß körperfremde Kolloide, in den Blutkreislauf gebracht, hier Antagonisten des Calciums adsorbieren und so eine Verstärkung oder Verlängerung der Calciumwirkung in Erscheinung treten lassen.

Unsere Versuche beschränkten sich auf intravenöse Zufuhr von Kalksalzen bei erwachsenen menschlichen Individuen, von denen anzunehmen war, daß sie keine Störungen in ihrem Mineralstoffwechsel aufwiesen. Die in Form verschiedener Kalksalze mit und

1) H. Freudenberg und P. György, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 110, S. 299; 1921, Bd. 115, S. 96, Bd. 118, S. 50, Bd. 121, S. 131 und 142, Bd. 124, S. 299; 1922, Bd. 129, S. 134.

ohne Zusatz von Kolloiden eingeführten Calciummengen waren stets ungefähr gleich und so gewählt, daß sie den dissoziierten Blutkalk im Augenblick etwa auf das Doppelte vermehrten. Als Blutmenge nahmen wir konstant 5 l an, dabei keinen Unterschied zwischen Blutmenge und Serummenge machend.

In 100 ccm menschlichen Serums ist enthalten nach

Jansen[1] . . .	12,2—12,5	mg Gesamt-CaO
Magnus-Levy[2]	11,9—12,5	mg Gesamt-CaO
Kehrer[3] . . .	9,8—10,5	mg Gesamt-CaO
	33,9—35,5 = 11,3—11,8 mg CaO.	

im Durchschnitt nach diesen Autoren etwa 11,6 mg CaO oder 8,4 mg Ca. Diese Befunde wurden durch Bestimmung des Calciums in der Serumasche erhoben. Nun sind nach den Untersuchungen von Rona und Takahashi[4]) die Kalkverbindungen des Serums nur zu etwa 75 % dissoziiert. Unter Zugrundelegung der Zahl 8,4 mg Ca würde hiernach der Calciumionenspiegel des Blutes etwa 6,3 mg $Ca^{\cdot\cdot}$ in 100 ccm Serum betragen. — Daß bei jugendlichen Individuen die Zahlen für den Blutkalk höher sind, ist verschiedentlich betont. So geben Jones und Nye[5]) den durchschnittlichen Calciumgehalt des Plasmas gesunder Kinder zu 10 mg an und Jansen berichtet sogar von Werten bis zu 20 mg im Säuglingsalter. Bei unseren Versuchen nur an Erwachsenen ließen wir diese Zahlen außer Acht.

Um den Gehalt des Serums an Calciumionen auf etwa das Doppelte zu erhöhen, mußten unter Zugrundelegung von 6,3 mg $Ca^{\cdot\cdot}$ in 100 ccm Serum und bei 5 l Blut 50mal 6,3 mg Ca in Form völlig dissoziierter Salze injiziert werden. Daß dies der Fall bei den benutzten Lösungen war, vor der Injektion oder auch unmittelbar nach derselben bei der Verteilung in der Blutbahn, unterstellten wir als Voraussetzung. Eine dem menschlichen Serum in bezug auf Calciumionen gleiche Lösung von $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ müßte hiervon im Liter 0,344 g enthalten und die Menge dieses Salzes zur Erhöhung der Calciumionen im Kreislauf auf das Doppelte muß 1,72 g betragen.

Um die Differenzen der Calciumionenkonzentration im Serum vor und in bestimmten Zeitabständen nach den Injektionen der Kalk-

1) W. H. Jansen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1918, Bd. 101, S. 176. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 125, S. 168.
2) A. Mangnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 88, S. 1.
3) E. Kehrer, Arch. f. Gynäkol. 1920, Bd. 112, S. 487.
4) P. Rona und D. Takahashi, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 336.
5) M. R. Jones und L. L. Nye, Journ. Biol. Chem. 1921, Bd. 47, S. 331.

salze zu bestimmen, bedienten wir uns des isolierten Froschherzens. Dieses Testobjekt als Indikator für die Höhe der Calciumionenkonzentration im Blute wurde von Trendelenburg und Goebel[1]) in die biologische Methodik eingeführt. Die Größe der Kammerkontraktionen ist abhängig vom Gehalt der das Herz speisenden Nährlösung an Calciumionen und Alkaliionen, unter letzteren besonders der Kaliumionen. Bei einem bestimmten gegenseitigen Verhältnis dieser beiden Ionenarten in isotonischer Kochsalzlösung erhält man maximale Kontraktionen der Kammermuskulatur des Froschherzens. Dieses optimale Verhältnis liegt im Froschserum vor und ist erfahrungsgemäß annähernd auch im Warmblüterserum gegeben, wenn man dies durch geeignete Verdünnung mit Wasser (10 ccm Serum und 3—4 ccm Wasser) auf Froschisotonie bringt. Die älteste künstliche Nährlösung, die seit 1883 bekannte Ringersche Flüssigkeit, enthält auf 0,02 % $CaCl_2$ ebensoviel KCl. Zwaardemaker[2]) fand die optimale Automatie des isolierten Froschherzens bei einer Speiseflüssigkeit, die im Winter 200 mg $CaCl_2$ (= 395 mg $CaCl_2 \cdot 6H_2O$) und 100 mg KCl, und im Sommer 250 mg $CaCl_2$ (= 495 mg $CaCl_2 \cdot 6H_2O$) und 20—50 mg KCl im Liter enthält. Ähnliche Differenzierungen des Kalkgehaltes für die Nährlösung: im Winter 120 mg $CaCl_2$ (wasserfrei) und im Sommer 180—240 mg werden von anderer Seite angegeben[3]).

Die Menge der Kaliumionen im menschlichen Serum gibt Gürber[4]) zu 0,04 % diffusibles KCl an. Auf ganz ähnliche Werte kommen Myers und Short[5]). Rechnet man die oben angegebenen 6,3 mg $Ca^{\cdot\cdot}$ in 100 ccm Serum auf $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ um, so erhält man einen Gehalt des menschlichen Serums an $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ von 0,345 g neben einem solchen von KCl von 0,400 g im Liter.

Unsere Versuche wurden in den Monaten November bis Januar an Eskulenten angestellt, die Anfang Oktober in Gefangenschaft gebracht waren. Die Herzen dieser Tiere arbeiteten unter der Einwirkung von menschlichem Normalserum, das auf 100 ccm mit 40 ccm destilliertem Wasser verdünnt war, ausgezeichnet. Diese Serummischung enthält nach den obigen Darlegungen 0,245 g $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ und 0,285 g KCl im Liter. Sie zeigte sich uns gegenüber einer Nähr-

---

1) P. Trendelenburg und W. Goebel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1921, Bd. 89, S. 171.

2) H. Zwaardemaker, Pflügers Archiv 1919, Bd. 173, S. 28.

3) J. de Burg Daly und A. J. Clark, Journ. of Physiol. 1920, Bd. 54, S. 367

4) A. Gürber, Verhdlg. d. physikal.-chem. Gesellsch. zu Würzburg, N. F. 1895, Bd. 28.

5 V. C. Myers und J. J. Short, Journ. Biol. Chem. 1921, Bd. 48, S. 83.

lösung nach den Angaben von Ringer oder Zwaardemaker insofern vorteilhafter, als schon ein relativ geringfügiger Mangel an Calcium die Herztätigkeit deutlich beeinflußte. Zusatz von 25% Calcium über den Normalgehalt dieser Mischung bewirkte zwar zuweilen eine Vergrößerung der Herzamplitude; die Zunahme war aber nicht regelmäßig zu verzeichnen und quantitativ recht verschieden, sie schwankte zwischen Null und etwa 50%, ein Phänomen, das bereits von Trendelenburg und Goebel beobachtet wurde. Dagegen reagierten die Herzen auf Zusatz von KCl von 25% über den Normalgehalt stets gleichmäßig mit Abnahme der Kontraktionsgröße. Die Kaliumvermehrung kann unter diesen Umständen mit Calciumverminderung gleichgesetzt werden.

Es gelang uns infolgedessen auch nicht vom mit Wasser verdünntem Normalserum einerseits und dem durch Injektion von Kalksalzen auf den doppelten Kalkgehalt gebrachten Serum andererseits ausgehend das allmähliche Verschwinden des Calciumionenüberschusses aus letzterem graphisch darzustellen. Das Ziel wurde aber erreicht, als wir von dem Serum mit dem doppelt normalen Kalkgehalt, also dem in unmittelbarem Anschluß an die Injektion entnommenem Blut, ausgingen und dies durch Zusatz von einer Lösung von KCl und NaCl auf die für das Froschherz geeignete Ionenkonzentration brachten. Das eigentliche, vor der Kalkbehandlung entnommene Normalserum wurde mit derselben Salzlösung verdünnt, so daß es dann einen Mindercalciumgehalt von 50% zeigte. Mit derselben Salzlösung wurden auch die im Anschluß an die Injektionen in gewissen Zeitabständen entnommenen Blut- bzw. Serumproben verdünnt.

Das unmittelbar nach den Kalksalzinjektionen entnommene, bezüglich seines Calciumgehaltes »doppelt normale« Serum enthielt dann nach den vorstehenden Ausführungen auf 100 ccm 0,069 g $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ und 0,04 g KCl. Verdünnt man 100 ccm dieses Serums mit 180 ccm einer Lösung von 0,04 g KCl und 0,7 g NaCl, so erhält man ein Gemisch, das in 100 ccm 0,0246 g $CaCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,0286 g KCl, 0,55 g NaCl (den NaCl-Gehalt des menschlichen Serums mit 0,85% zugrunde gelegt) und zu 35% die übrigen Serumbestandteile enthält. Diese Mischung entspricht sowohl bezüglich seines absoluten Gehaltes an $Ca^{\cdot\cdot}$ und $K^{\cdot}$, als auch in bezug auf das Verhältnis beider zueinander einer Verdünnung von Serum mit Wasser 10 + 4 und ist froschisoton. 100 ccm menschlichen Normalserums mit 180 ccm der oben angegebenen Salzlösung verdünnt, enthalten dagegen einen Mindergehalt an Calciumionen von 50%, der sich in entsprechend geringeren Kontraktionshöhen des Froschherzens ausdrückt.

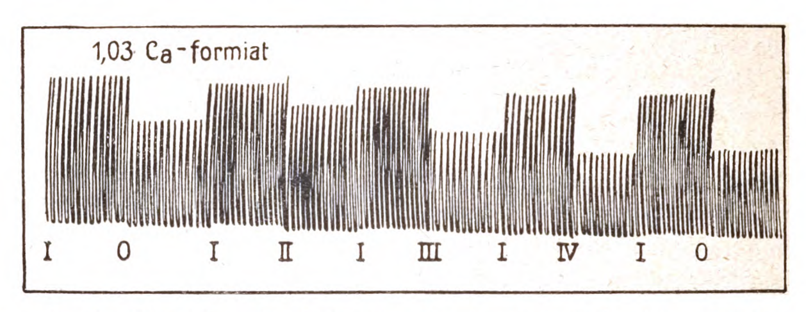
Über die Technik kurz folgendes. Den Versuchspersonen wurden durch Punktion einer Kubitalvene etwa 10 ccm Blut entnommen und dies in sterilem Zentrifugierglas aufgefangen. Dann erfolgte in dieselbe Vene die Injektion der Kalklösungen, deren Volumina je nach der Löslichkeit der Kalksalze zwar verschieden, deren absoluter Kalkgehalt aber stets etwa gleich war; ebenso war die auf die Injektion verwandte Zeit mit genau 1 Minute stets dieselbe. Genau 1 Minute nach beendeter Injektion erfolgte die erste Blutentnahme, deren Menge, wie auch bei den folgenden, etwa 10 ccm betrug, und deren Zeitdauer durchschnittlich auf 1 Minute gehalten wurde. Zu weiteren Blutentnahmen, deren Zeitabstände in den Protokollen jedesmal besonders vermerkt sind, wurden die Venen stets von neuem punktiert (Gerinnung!). Die Blutproben, fünf bis sieben an der Zahl, wurden in der Eisschrankkälte bis zum nächsten Tage beiseite gestellt, dann zentrifugiert, das dabei ausgepreßte Serum abpipettiert, nach vorstehenden Angaben verdünnt und dann zur Einwirkung auf das Froschherz gebracht.

Die an der Straubschen Kanüle in der feuchten Kammer schlagenden Eskulentenherzen wurden je nach Fassungsvermögen des Ventrikels mit 0,5—1 ccm Serumlösung bei ständiger Sauerstoffdurchlüftung gespeist und ihre Kontraktionen vermittels Hebelübertragung auf der rotierenden Trommel registriert. Vor jedem neuen Zusatz wurde die Trommel arretiert, die Lösung aus der Kanüle entfernt, mit der folgenden Lösung einige Male ausgewaschen und dann die Trommel wieder in Gang gesetzt. Jedes Salz bzw. seine Kombination mit Kolloidlösungen wurde mindestens zwei Versuchspersonen beigebracht. Im nachstehenden ist jedesmal nur ein Fall wiedergegeben, da grundsätzliche Unterschiede bei Injektionen gleicher Art durchweg nicht zur Beobachtung kamen.

Alle Versuchspersonen bekundeten übereinstimmend gleich zu Beginn der Injektion ein brennendes Hitzegefühl zu verspüren, das nach 2—3 Minuten abgeklungen war. Daran anschließend wurde eine etwa 3 Minuten anhaltende Gesichtsblässe beobachtet, die bei einigen schwächlichen Personen zudem mit Schweißausbruch verbunden war. Nach Applikation der rein wässerigen Kalksalzlösungen war 5—6 Minuten nach der Injektion das ursprüngliche Befinden wieder hergestellt. Anders nach Kalk-Gelatinelösungen. Hiernach stellte sich bei den zehn Versuchspersonen mit einer Ausnahme etwa $^1/_2$ Stunde nach der Injektion starker Schüttelfrost ein, dem Temperaturanstieg folgte, der etwa nach 6 Stunden 39° erreichte und dann rasch wieder abfiel. Nach der Applikation von Gummiarabicum-



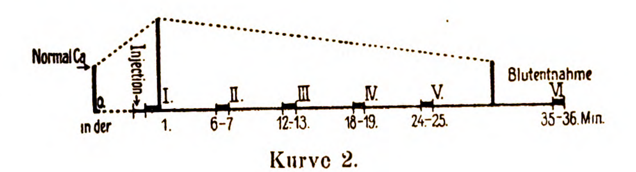
und Agar-agar-Lösung wurden durchweg keine besonderen Erscheinungen beobachtet, die auf diese Stoffe zurückgeführt werden könnten.



Kurve 1. *I* = Einwirkung des 1 Minute nach vollendeter Kalkzufuhr, *II*, *III* usw. = Einwirkung der dann in den in Kurven 2—8 angegebenen Zeitabständen entnommenen Sera auf das Froschherz. *0* = Einwirkung des vor der Kalkbehandlung entnommenen »Normalserums«. — Es sind die verschiedenen Serumentnahmen hintereinander solange gegen Serum *I* ausgewechselt, bis eine Serumprobe ungefähr dieselbe Amplitude wie das »*0*-Serum« ergibt.

1. Calciumchlorid ($CaCl_2 \cdot 6\,H_2O$).

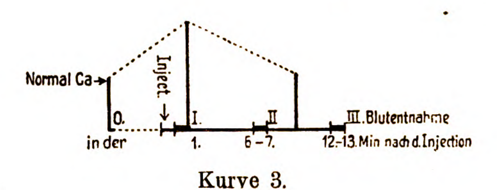
1,8 g in 20 ccm mit 0,329 g Ca. Versuchsperson ♀, 19 Jahre alt, 48 kg Gewicht, Nachbluten nach Abort. Zwischen der V. und VI. Blutentnahme, zwischen der 25. und 30. Minute nach der Injektion, ist das Calciumionengleichgewicht wieder hergestellt:



Kurve 2.

2. Calciumhypophosphit ($CaH_4(PO_2)_2$).

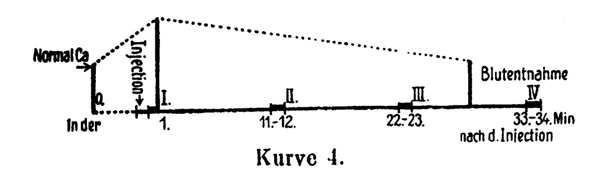
1,35 g in 20 ccm mit 0,318 g Ca. Versuchsperson ♂, 17 Jahre alt, 68,5 kg Gewicht, Psychopathie. Zwischen der II. und III. Blutentnahme, zwischen der 7. und 12. Minute nach der Injektion ist das Calciumionengleichgewicht wieder hergestellt:



Kurve 3.

3. Calciumformiat ($(HCOO)_2Ca$).

1,03 g in 20 ccm mit 0,317 g Ca. Versuchsperson ♂, 22 Jahre alt, 60 kg Gewicht, gesunder Krankenwärter. Zwischen der III. und IV. Blutentnahme, zwischen der 23. und 33. Minute nach der Injektion ist das Calciumionengleichgewicht wieder hergestellt:



Kurve 4.

4. Calciumpropionat ($(C_2H_5COO)_2Ca$).

1,46 g in 20 ccm mit 0,314 g Ca. Versuchsperson ♂, 24 Jahre alt, 57 kg Gewicht, Gonorrhöe. Zwischen der III. und IV. Blutentnahme, zwischen der 23. und 33. Minute nach der Injektion ist der Calciumionenspiegel wieder zur Norm zurückgekehrt (vgl. Kurve 4).

5. Calciumlaktat ($(CH_3 \cdot CH \cdot OH \cdot COO)_2Ca \cdot 5H_2O$).

2,42 g in 28 ccm mit 0,315 g Ca. Versuchsperson ♂, 42 Jahre alt, 58 kg Gewicht, progressive Paralyse. Zwischen der III. und IV. Blutentnahme, zwischen der 23. und 33. Minute nach der Injektion ist der Überschuß an Calciumionen wieder ausgeglichen (vgl. Kurve 4).

In der nachstehenden Serie wurden die vorigen Versuche derart modifiziert, daß zu den Lösungen der Kalksalze jedesmal 20 ccm der käuflichen 10%igen Gelatinelösung Merck hinzugegeben und diese Mischung körperwarm injiziert wurde. Den Gehalt der Gelatinelösung an Calcium bestimmten wir, auf Trockensubstanz berechnet, zu 0,9%, so daß mit der Gelatine jedesmal noch 0,018 g Ca mehr, als in den Salzen vorlag, gegeben wurde.

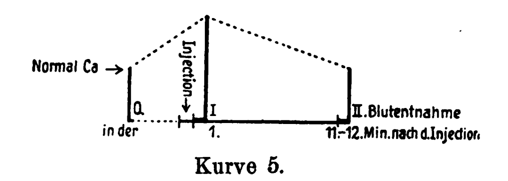
6. Calciumchlorid + Gelatine.

1,8 g in 20 ccm + 20 ccm Gelatine 10%ig. Versuchsperson ♀, 38 Jahre alt, 55 kg Gewicht, Status depressivus. Zwischen der III. und IV. Blutentnahme, zwischen der 23. und 33. Minute nach der Injektion ist das Calciumionengleichgewicht wieder hergestellt (vgl. Kurve 4).

7. Calciumhypophosphit + Gelatine.

1,35 g in 20 ccm + 20 ccm Gelatine 10%ig. Versuchsperson ♂, 38 Jahre alt, 55 kg Gewicht, Arthritis deformans. Die II. Blutentnahme,

11 Minuten nach der Injektion, läßt kaum noch einen Unterschied im Kalkgehalt gegen den Normalwert erkennen:



Kurve 5.

8. Calciumformiat + Gelatine.

1,03 g in 20 ccm + 20 ccm Gelatine 10%ig. Versuchsperson ♂, 30 Jahre alt, 75 kg Gewicht, Ulcus molle. Die IV. Blutentnahme, 32 Minuten nach der Injektion, zeigt keinen deutlichen Unterschied im Kalkspiegel mehr gegen die Kontrolle (vgl. Kurve 4).

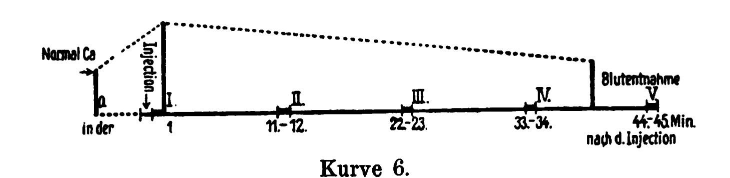
9. Calciumlaktat + Gelatine.

2,42 g in 28 ccm + 20 ccm Gelatine 10%ig. Versuchsperson ♀, 26 Jahre alt, 55 kg Gewicht, Lues II. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 34. und 44. Minute nach der Injektion war das Calciumionengleichgewicht der Norm gegenüber wieder hergestellt. — In einem 2. Versuch war dies bereits zwischen der 29. und 34. Minute der Fall.

In der folgenden Serie wurden die Kalksalze in 50 ccm 15%iger steriler Gummiarabikumlösung gelöst injiziert. Bei der Aschenanalyse des benutzten Gummi fanden wir einen Ca-Gehalt von 0,33%, so daß noch 0,025 g mehr, wie in Form der Salze, gegeben wurde.

10. Calciumchlorid + Gummiarabikum.

1,8 g in 50 ccm 15%iger Gummilösung. Versuchsperson ♀, 52 Jahre alt, 57 kg Gewicht, Ulcus cruris. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 34. und 43. Minute nach der Injektion, hat sich der Überschuß an Calciumionen wieder ausgeglichen:

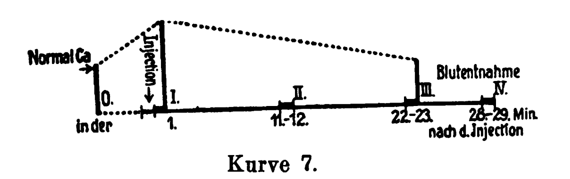


Kurve 6.

11. Calciumhypophosphit + Gummiarabikum.

1,35 g in 50 ccm 15%iger Gummilösung. Versuchsperson ♂, 32 Jahre alt, 65 kg Gewicht, Lungentuberkulose und urtikarielles Exan-

them. Bei der III. Blutentnahme, 23 Minuten nach der Injektion, ist der Überschuß an Calciumionen fast völlig ausgeglichen:



Kurve 7.

12. Calciumformiat + Gummiarabikum.

1,03 g in 50 ccm 15 %iger Gummilösung. Versuchsperson ♀, 23 Jahre alt, 55 kg Gewicht, Lues II. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 34. und 43. Minute nach der Injektion, ist der Überschuß an Calciumionen geschwunden (vgl. Kurve 6).

13. Calciumlaktat + Gummiarabikum.

2,42 g in 50 ccm 15 %iger Gummilösung. Versuchsperson ♀, 28 Jahre alt, 57 kg Gewicht, Psoriasis. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 34. und 43. Minute nach der Injektion sind die Unterschiede in der Calciumionenkonzentration ausgeglichen (vgl. Kurve 6).

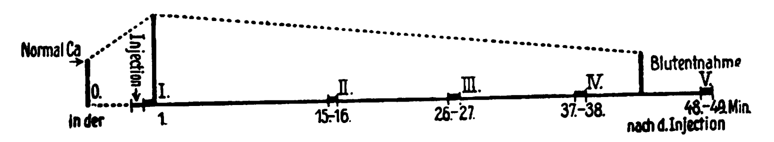
In der nächsten Serie wurden einige Kalksalze in 50 ccm 0,5 %iger körperwarmer Agar-agar-Lösung gelöst injiziert. Die Agarlösung war in der üblichen Weise in drei Etappen sterilisiert.

14. Calciumchlorid + Agar-agar.

1,8 g in 50 ccm 0,5 %iger Lösung. Versuchsperson ♂, 28 Jahre alt, 75 kg Gewicht, Lues II und Gonorrhöe. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 33. und 42. Minute nach beendeter Injektion gleicht der Gehalt an Calciumionen wieder dem des Normalserums (vgl. Kurve 6).

15. Calciumformiat + Agar-agar.

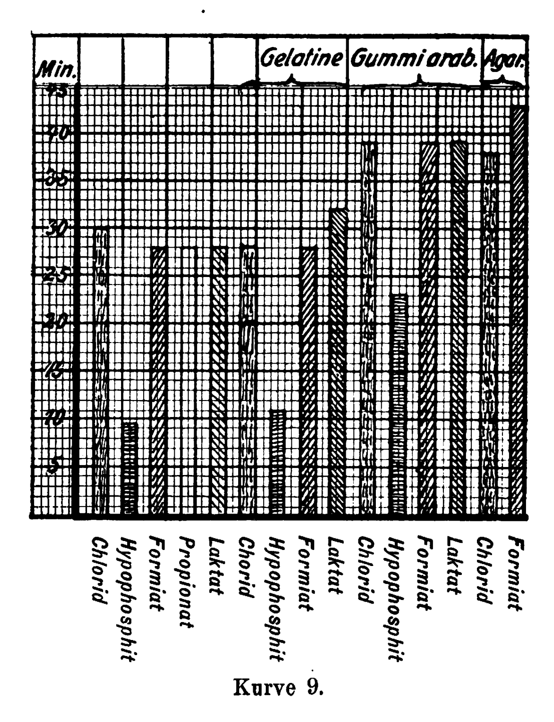
1,03 g in 50 ccm 0,5 %iger Lösung. Versuchsperson ♂, 18 Jahre alt, 60 kg Gewicht, Ulcus molle. Zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 38. und 49. Minute nach der Injektion ist der Überschuß an Calciumionen ausgeglichen:



Kurve 8.

Das Ergebnis aus sämtlichen Versuchsserien ist folgendes: Nach Injektion wässeriger Kalksalzlösungen ist der Überschuß der eingeführten Calciumionen bei Chlorid, Formiat, Propionat und Laktat fast gleichmäßig innerhalb einer halben Stunde im Serum wieder ausgeglichen. Daran ändert sich nichts, wenn das Chlorid, Formiat und Laktat gleichzeitig mit Gelatine in den Kreislauf eingeführt wird. Die Verweildauer überschüssiger Calciumionen im Serum wird um etwa 25 % verlängert, wenn sie als Chlorid, Formiat und Laktat zusammen mit Gummiarabikum beigebracht werden.

Wesentlich anders als bei den genannten Salzen stellt sich die Verweildauer der Calciumionen bei Einführung in Form von Calciumhypophosphit dar. Hier ist schon nach etwa 10 Minuten eine Wirkung überschüssiger Calciumionen nicht mehr nachweisbar, auch nicht bei gleichzeitiger Zufuhr von Gelatine. Dagegen verlängert auch hier Gummiarabikum die Dauer der Wirkung, und zwar auf das Doppelte.



Kurve 9.

Wir legten uns im Anschluß hieran die Frage vor, welchen Einfluß eine Anhäufung lipoider Kolloide im Serum auf die Retention überschüssiger Calciumionen ausüben. Es gelingt bekanntlich, eine langanhaltende Anhäufung von Lipoiden im Serum durch ausgiebige

Aderlässe experimentell zu erzielen. Wir stellten uns einige lipämische Kaninchen her; am 7. Tage nach einem kräftigen Aderlaß, an welchem das Serum stark milchig getrübt und leicht braunstichig gefärbt war, erhöhten wir durch intravenöse Injektion von Kalksalzen den Blutkalk auf ungefähr den 3fachen Normalwert, und behandelten das dann jedesmal in Mengen von 3 ccm entnommene Blut bzw. Serum ohne Rücksicht auf etwa besondere Verhältnisse beim Kaninchen genau wie das menschliche Serum. In hier nur anzudeutenden Versuchen war festgestellt, daß sich beim Normaltier überschüssige Calciumionen nach Zufuhr von Chlorid etwa 25 Minuten, und nach Formiat ungefähr 30 Minuten lang nachweisen ließen.

Einem Kaninchen von 2000 g Gewicht mit schätzungsweise höchstens 125 ccm Blut werden aus einer Carotis 45 ccm Blut entnommen. Am 7. Tage nach diesem Aderlaß wird die andere Carotis freigelegt, hieraus eine Blutmenge von 3 ccm abgelassen und in die Ohrvene eine Lösung von 0,11 g $CaCl_2 \cdot 6 H_2O = 28$ mg Ca in 2 ccm injiziert. Es erfolgten Blutentnahmen in der 1., 16., 26. und 36. Minute nach der Injektion. Schon in der III. Blutprobe nach 26 Minuten ist ein Überschuß an Calciumionen nicht mehr nachweisbar.

Ein Kaninchen von 1680 g Gewicht mit schätzungsweise höchstens 100 ccm Blut wird einem Aderlaß von 35 ccm unterworfen und erhält am 7. Tag 20 mg Ca in Form von 0,073 Calciumformiat in 2 ccm. Hier hat sich zwischen der IV. und V. Blutentnahme, zwischen der 31. und 41. Minute der Überschuß an Calciumionen ausgeglichen.

Ein deutlicher Einfluß des lipämischen Zustandes im Sinne einer Verlängerung der Calciumionenwirkung ließ sich in beiden Fällen nicht feststellen.

Bemerkenswert scheint uns zu sein, daß sich die benutzten Kalksalze in den verschiedenen Serien stets gleichartig verhielten, und daß ein besonderer Einfluß des Anions nicht festzustellen war. Nur das Calciumhypophosphit machte eine sich stets gleich verhaltende Ausnahme. Die stark reduzierend wirkenden Hypophosphite sind in Lösungen extra corpus leicht oxydabel zu Phosphaten. H. Schulz[1]) nimmt an, daß diese Umwandlung auch im Organismus vor sich geht. Sollte dies den Tatsachen entsprechen, so ist eine Erklärung für die verkürzte Dauer der Wirkung des Calciumhypophosphits ohne weiteres gegeben, da Phosphate Calciumverbindungen rasch entionisieren.

Einigermaßen überrascht waren wir durch die Tatsache, daß Gelatinelösung die Dauer der Calciumwirkung nicht beeinflußte.

1) H. Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 176.

A priori scheint die Viskosität des Serums hierdurch erhöht zu werden; vielleicht handelt es sich aber um Vorgänge, auf welche die Beobachtungen von Pfeiffer und Würgeler[1]) gehen, daß nämlich gewisse Kalksalze die Löslichkeit von Aminosäuren — Gelatine liefert zum größten Teil Glykokoll — bedeutend erhöhen, und daß hierdurch die durch Gelatine allein erhöhte Viskosität des Serums wieder kompensiert wird. — Daß Einführung von Gummiarabikum in die Blutbahn selbst den Austritt von Wasser durch die Gefäßwände ins Gewebe hintanhält, ist bekannt[2]), und daß hierdurch auch Salze retiniert werden können, selbstverständlich.

Über die Vorgänge, wodurch das Calciumionengleichgewicht im Serum so schnell wieder äquilibriert wird, können unsere Versuche nichts aussagen. Es braucht sich dabei gar nicht um eine Abwanderung des Kalks in die Gewebe zu handeln; der Gesamtkalkgehalt des Serums kann auf längere Zeit infolge Bildung von etwa Calcium-Proteinverbindungen, oder durch Freiwerden von Ionen aus den Blutkolloiden, die eine Calciumwirkung antagonistisch beeinflussen, erhöht bleiben. Für diese Möglichkeiten sprechen Versuche von Billigheimer[3]), der nach Injektion von 1 g Calciumchlorid in die Blutbahn des Menschen den Gesamtblutkalk, chemisch bestimmt, noch nach 2 Stunden gut 10% über den Normalwert erhöht fand.

Wir verschließen uns aber nicht der Erkenntnis, zu der auch Heubner und Rona bei ihren Tierversuchen kamen, daß man bezüglich der Möglichkeit zu therapeutischen Zwecken den Calciumionenspiegel des Blutes längere Zeit hindurch merklich erhöht zu halten, keine allzu großen Erwartungen hegen darf.

1) P. Pfeiffer und J. Würgeler, Ztschr. f. physiol. Chem. 1916, Bd. 97, S. 129.

2) O. Kestner, Münchn. med. Wochenschr. 1919, Bd. 66, S. 1086. — W. M. Baylіß, Journ. Pharm. and exp. Therap. 1920, Bd. 15, S. 29.

3) E. Billigheimer, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 256.

XI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Über das Botulinustoxin.

Von

Privatdozent Dr. phil. et med. **Konrad Schübel.**

(Mit 2 Abbildungen.)

(Eingegangen am 19. X. 1922.)

Inhalt.

Seite

I. Einleitung.

Allgemeiner Überblick über Nahrungsmittelvergiftungen und Geschichte des Botulismus.

Der Genuß verdorbener, zersetzter Nahrungsmittel bildet wohl eine der häufigsten Gefahren, die die menschliche Gesundheit bedrohen. Während in der Regel Geruch, Geschmack, Farbe und sonstiges Aussehen derartige Nahrungsmittel genügend kennzeichnen, gibt es doch Fälle, in welchen solche charakteristische Eigenschaften fehlen. Diese äußerlich vollkommen unschädlich und unzersetzt aussehenden Nahrungsmittel sind besonders gefährlich, da kein Zeichen der Warnung vor dem Genuß gegeben ist. Nach ihrer Wirkung auf den Organismus unterscheiden wir hauptsächlich zwei Formen der Nahrungsmittelvergiftung: 1. Erkrankungen, die vorwiegend mit gastrointestinalen Erscheinungen einhergehen, 2. Formen, die unter schweren Lähmungserscheinungen und sonstigen Nervensymptomen verlaufen und im allgemeinen sehr gefährlich werden, ja zum Tode führen können.

Von den weniger gefährlichen Bakterien, die solche Vergiftungen veranlassen können, kommen hauptsächlich der Bacillus enteritidis (Gärtner), sowie der Bacillus paratyphi in Betracht.

Bei weitem die häufigsten Nahrungsmittelvergiftungen werden durch den Genuß von Fleisch und von Wurstwaren, besonders von Blut- und Leberwürsten hervorgerufen. Die meisten Vergiftungen kamen in Süddeutschland, speziell in Württemberg vor, so daß schon vor 100 Jahren Justinus Kerner[1]), der Dichter und Arzt, dem wir eine ausgezeichnete, kleine Monographie über diesen Gegenstand verdanken, von diesen Vergiftungen als von einer »vaterländischen Sache« spricht.

Man hatte schon seit langer Zeit nach den Erregern, welche Infektionen und Intoxikationen durch Genuß von Nahrungsmitteln herbeiführen konnten, gefahndet. Im Jahre 1895 ist es zum ersten Male van Ermengem[2]) gelungen, im Anschluß an eine durch Schinkengenuß veranlaßte Epidemie zu Ellezelles, einen exquisit anaeroben Bacillus zu isolieren, sowie denselben kulturell und biologisch näher zu untersuchen. Dieser Mikroorganismus ist durch ganz besondere, pathogene Eigenschaften ausgezeichnet. Wegen seines häufigen Vorkommens in Würsten wird dieser Krankheitserreger Bacillus botulinus, die Krankheit selbst als Botulismus bezeichnet. Van Ermengem konnte den Bazillus in Form von Sporen in der Milz und im Dickdarminhalt der bei der erwähnten Epidemie ver-

1) Dr. Justinus Kerner, Oberamtsarzt zu Weinsperg: Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorfallenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuß geräucherter Würste. Tübingen 1820.

2) van Ermengem, Arch. de Pharmacodynamie Bd. 3, S. 897. Zentralbl. f. Bakt. 1896, Bd. 19. Handb. d. path. Mikroorg. 1912, Bd. 4.

storbenen Personen nachweisen. Die in die Körpersäfte gelangenden Bakterien werden angeblich rasch unschädlich gemacht.

Es ist von gewissem historischen Interesse, noch kurz auf einige andere, besonders bekannt gewordene Epidemien einzugehen.

Im Bezirke Alsfeld kam im Jahre 1900, durch Schinkengenuß verursacht, eine weitere Botulismusepidemie zustande. Römer[1]) konnte Mikroben vom Typus des Bacillus botulinus und eiförmige Sporen isolieren. Die kulturellen und pathogenen Eigenschaften stimmten gut mit denjenigen des Bacillus von Ellezelles überein.

Außerdem erkrankten im Jahre 1901 in Orö drei Mitglieder einer Familie durch Genuß einer Makrele. Der Fisch enthielt anaerobe Bakterien. Damit konnte ein Toxin bereitet werden, das durch ein Antitoxin, hergestellt aus dem Bacillus von Ellezelles, neutralisiert wurde.

Eine ganz besonders schwere Epidemie trat im Jahre 1904 zu Darmstadt durch Genuß von Bohnensalat auf, der aus Büchsenkonserven bereitet worden war. Die Mortalität betrug damals 52%. Fischer[2]) beschrieb genau die aufgetretenen Symptome, die von dem Bazillus verursacht wurden. Eine Person, welche von diesem Bohnengericht in gekochtem Zustande gegessen hatte, blieb gesund. Bei einem anderen Kranken, der nur schwach angewärmte Bohnen zu sich nahm, verliefen die Vergiftungserscheinungen leichter und dauerten länger. Doch starb auch dieser Patient. Landmann[3]) sowie Gaffky[4]) konnten aus dieser Bohnenkonserve einen anaeroben Bacillus züchten, der sowohl morphologisch wie biologisch größte Ähnlichkeit mit dem Bacillus botulinus zeigte.

Endlich ist im Jahre 1906 in Iseghem eine weitere durch Genuß von zersetztem Schinken hervorgerufene Botulismusepidemie bekannt geworden. Die aus dem zersetzten Fleisch isolierten Keime erwiesen sich in ihrem mikroskopischen und biologischen Verhalten verwandt mit dem Bacillus van Ermengem.

Es mag wohl sein, daß es verschiedene Abarten des Bacillus botulinus gibt, die sich zwar in bezug auf ihre Form unterscheiden, allein in ihrem biologischen Verhalten scheinen sie völlig identisch zu sein.

Aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung sind die bekanntesten Botulinusepidemien, die Zahl der Krankheitsfälle sowie deren Ausgang und endlich die Ursache ersichtlich.

Bei diesen Epidemien sind immer, wenn auch mehr oder weniger scharf ausgeprägt, die bekannten Vergiftungssymptome, auf die wir bei den klinischen Erscheinungen noch näher einzugehen haben, aufgetreten.

Im Laufe der letzten 25 Jahre ist noch eine große Reihe von Wurst- und Fleischvergiftungen bekannt geworden, bei denen jedoch andere Vergiftungssymptome, hauptsächlich gastro-intestinaler Natur auftraten.

---

1) Römer, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27, S. 857.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 59.

3) Landmann, Hygien. Rundschau 1905.

4) Gaffky, Ber. der Ministerialabt. f. öffentl. Gesundheit vom 6. II. 1904. Darmstädter Zeitg. 6. XII. 1904.

Jahr	Ort	Zahl der Krankheitsfälle	Todesfälle	Ursache
1820[1])	Württemberg	24	10	Geräucherte Leberwürste.
	Justinus Kerner	12	3	» Blutwürste.
1895	Ellezelles	30	3	Schinkengenuß.
1900	Alsfeld	4	—	»
1901	Orö	3	1	Makrele.
1904	Darmstadt	21	11	Bohnensalat.
1906	Iseghem	8	—	Schinken.
1913	Eifel	6	2	»

Vorkommen des Bacillus botulinus.

Es ist von größter Wichtigkeit, daß der Bacillus botulinus in seinem Vorkommen nicht allein auf Würste, speziell Leber- und Blutwürste und auf Schinken beschränkt bleibt, sondern daß er auch in Fischen, Muscheln, Austern, Krebsen, Hummern und anderen Weich- und Krustentieren existieren kann; außerdem gedeiht er aber auch in pflanzlichen Nahrungsmitteln. Neuerdings sind auch Fälle von Vergiftungen mit Obstkonserven, besonders Aprikosen, Birnen und Oliven[2]) mitgeteilt.

Eigenschaften der botulinushaltigen Nahrungsmittel.

Bei Vergiftungen durch Nahrungsmittel kommen in der Regel nur solche in Frage, die erst wochen- und oft monatelang nach ihrer Herstellung genossen werden. Es handelt sich um eingepökeltes oder geräuchertes Fleisch, sowie große mit einer vor Sauerstoffzutritt schützenden Fetthülle umgebene Blut- und Leberwürste. Dieselben Verhältnisse treffen wir beim Schinken an. Bei Konserven wird die Luft durch den Sterilisierungsprozeß so gut wie vollkommen beseitigt. Wir haben also überall geeignete Bedingungen für das Wachstum und die Entwicklung der Bazillen. Auch die Symbiose des Bacillus botulinus mit anaeroben Fäulnisbakterien darf als äußerst wichtig für dessen Lebensbedingungen nicht unterschätzt werden. Zudem schafft das Reduktionsvermögen aller pflanzlichen und tierischen Gewebe äußerst günstige Umstände für das Gedeihen der

---

1) Justinus Kerner spricht von 76 Krankheitsfällen im Verlaufe weniger Jahre. 36 Fälle kannte er genauer. Davon aßen 24 Menschen Leberwürste, es starben 12; 12 Personen aßen Blutwürste, davon starben 3.

2) H. W. Emerson and G. W. Collins, Botulism from Canned Ripe Olives. J. Lab. and Clin. Med. 1920, Bd. 5, S. 559—565.

Anaerobier. So erklärt sich auch, daß trotz des Gehaltes an Luft in Konserven unter Umständen recht gutes Wachstum des Botulinus eintreten kann. Die äußeren Umhüllungen von Wurst und Schinken sind meist unschädlich. Nur die in der Tiefe gelegenen Teile erweisen sich als äußerst giftig. Im frischen Zustande genossen, sind Nahrungsmittel trotz Gehaltes an Botulinusbacillen unter Umständen unschädlich. Erst wenn sie längere Zeit lagern, kommt es zur Bildung der gefährlichen giftigen Stoffe. Leichtes Erwärmen schädigt diese Gifte, Kochen zerstört sie vollkommen. Oft sind keine Zeichen der Fäulnis vorhanden, man kann nur geringen Zerfall und Erweichung, sowie Verfärbung und den Geruch nach ranziger Butter feststellen.

Klinische Erscheinungen des Botulismus.

Das klinische Bild des Botulismus erscheint hinreichend genau bekannt. Die Inkubationszeit beträgt etwa 2—3 Tage. 12 bis 48 Stunden nach Genuß botulinushaltiger Nahrungsmittel treten die ersten Vergiftungssymptome auf, die sich in Unwohlsein, Schwindel, Erbrechen und Durchfällen äußern und die in 2—3 Tagen wieder vorübergehen. In den Vordergrund der klinischen Beobachtung treten aber bald motorische und sekretorische Störungen. Die Lähmungen zeigen sich meistens zuerst am Auge, durch Ptosis, Strabismus, Mydriasis, Akkommodationslähmung und Diplopie. Auf der Höhe der Vergiftung treten häufig Salivation oder auch vollkommene Trockenheit der Haut und Schleimhäute, Lähmung von Zunge und Sprache, Schluckbeschwerden mit häufiger Regurgitation, kruppöses Husten auf, endlich allgemeine Verminderung des Muskeltonus. Es kommt zur Schluckunmöglichkeit und zu völliger Appetitlosigkeit mit hartnäckiger Verstopfung, zu Blasenstörungen, wie Dysurie und Anurie, zu oberflächlicher, oft beschleunigter krampfhafter Atmung mit Dyspnoe und Herzschwäche, sowie Pulsverlangsamung. Dagegen fehlen Exantheme und Fieber, sowie Sensibilitätsstörungen und Muskelschmerzen, wie wir sie von der Trichonosis und alimentären Infektionskrankheiten kennen, im Krankheitsbilde.

Das Sensorium bleibt bis zum Tode intakt. Wenn Genesung eintritt, so können Lähmungserscheinungen, speziell solche der Augenmuskeln, wochen-, ja sogar monatelang bestehen. Der Tod tritt meist nach 1—2 Wochen ein, die Mortalität ist eine sehr hohe und erreicht 30—50%.

Eine weitgehende Ähnlichkeit der beschriebenen Erscheinungen mit manchen Symptomen anderer Krankheiten, wie Bulbärparalyse,

Polioencephalitis, toxischen Ophthalmoplegien, Intoxikationen durch Alkaloide, besonders der Atropinreihe, ist nicht zu verkennen.

Bei der progressiven Bulbärparalyse kennen wir keine Ätiologie. Diese Krankheit ist durch ihren schleichenden chronischen Verlauf, exklusiv motorischen Charakter der Symptome, sowie durch Sprach- und Schluckstörungen ausgezeichnet. Für die Differentialdiagnose besonders wichtig ist der starre, weinerliche, maskenartige Gesichtsausdruck.

Bei der Polioencephalitis ist für die Differentialdiagnose besonders die Ätiologie ausschlaggebend. Als Ursache der Krankheit wird meist Alkoholismus, zuweilen auch Influenza und Grippe angesehen.

Die toxischen Ophthalmoplegien werden besonders häufig durch Syphilis, chronische Vergiftungen mit Bleiverbindungen oder Alkohol hervorgerufen. Infektiöse Lähmungen, z. B. durch das Diphtherietoxin sind seltener.

Trotz der bestehenden Ähnlichkeit der genannten Krankheiten mit dem Botulismus ist letztere Erkrankung doch verhältnismäßig leicht zu diagnostizieren. Es handelt sich um ein scharf umschriebenes Krankheitsbild, das relativ gut von sonstigen Infektionen oder Intoxikationen, die durch Genuß von Nahrungsmitteln hervorgerufen werden, zu trennen ist. Maßgebend sind außer der Vorgeschichte der fieberlose Verlauf und post mortem die scheinbar leichteren makroskopischen und die schweren mikroskopischen pathologisch-anatomischen Veränderungen der verschiedensten Organe, speziell des Zentralnervensystems; endlich das epidemische Auftreten, weil meist mehrere Personen dieselben Krankheitserscheinungen aufweisen.

Pathologisch-anatomische Befunde.

Bollinger[1]) hat schon vor vielen Jahren auf die bei Wurst- und Fleischvergiftungen vorkommenden Unklarheiten der pathologisch-anatomischen Veränderungen hingewiesen. Er schreibt: »Die Lehre von den Fleischvergiftungen gehört unstreitig zu den dunkelsten Kapiteln der Pathologie«. Immerhin liegen eine Reihe von pathologischen Untersuchungen aus den letzten 25 Jahren vor. Leider kennen wir von Menschen nur wenige mikroskopische Beobachtungen pathologisch-anatomischer Natur. Um so eingehender sind die histologischen Untersuchungen an verschiedenen Tierarten studiert worden.

1) Bollinger, Über Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus 1861, S. 367.

Im Gehirn und Rückenmark findet man Blutextravasate und kleine punktförmige Blutungen in den Hirnhäuten. Bei länger andauernder Vergiftung werden jedoch auch starke Hyperämie, sowie Nekrose und fettige Degeneration von Leber, Nieren und Milz beobachtet. Auch am Verdauungstraktus sind häufig Hyperämien, Erweichungen des Darmes und oberflächliche Nekrosen vorhanden.

Bei der histologischen Untersuchung zeigen sich schwerere Veränderungen innerer Organe. Das Botulinusgift übt schon sehr frühzeitig eine verderbliche Wirkung auf die verschiedensten Zellkomplexe aus. In der Leber, in den Nieren, im Magen, Darm, Gehirn und Rückenmark finden sich neben Hyperämie und Gefäßerweiterung schwere Degenerationen von Zellen. Auch in den quergestreiften Muskelfasern soll das Gift fettige Degeneration veranlassen. In selektiver Weise werden die sekretorischen Zellen der Speicheldrüsen, sowie die Zellen des Zentralnervengewebes, speziell diejenigen der grauen Substanz, die motorischen Ganglienzellen der Rückenmarksvorderhörner, die Kerne der Medulla oblongata und der Brücke in Mitleidenschaft gezogen.

Marinesco[1]), sowie Kempner und Pollack[2]) haben sich eingehend mit dem Einfluß des Botulinustoxins auf die Zellen des Nervensystems beschäftigt. Gleichgültig ob das Gift per os, subkutan oder intravenös oder auf einem anderen Wege mit Ausnahme des intracerebralen dem Organismus zugeführt wird, es werden immer dieselben pathologischen Veränderungen der Zellen hervorgerufen. Das Gift greift mit besonderer Vorliebe an den Vorderhörnern des Rückenmarks, überhaupt an der grauen Substanz der Kerne des Zentralnervensystems an. Es werden die Nervenzellen und deren Ausläufer, die Gliazellen und die Blutgefäße schwer verändert. Die Nisslschen Körperchen schwellen an und verlieren ihre Anordnung im Protoplasma. Es tritt Chromatolyse ein, die Nisslschen Körperchen zerfallen in feinste Teilchen, die Ausläufer der Zellen schwellen an. Durch diese Zerstörungen entstehen im Innern der Zelle Hohlräume, sogenannte »Lakunen«. Die Konturen der Zelle sind ausgebuchtet. Die Gliazellen sollen vermehrt und vergrößert sein. Bei noch längerer Einwirkung des Toxins soll es zu einer vollständigen Zerstörung der Zelle, sogar des Zellkernes und des Nukleolus kommen. Die Angriffspunkte des Giftes scheinen bei verschiedenen Tierarten in der Aufeinanderfolge verschiedenartig zu sein.

---

1) Marinesco, Pathologie générale de la cellule nerveuse. Lésions secondaires et primitives. Presse médicale 1897, No. 8.

2) Kempner und Pollack, Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 32.

Aus den beschriebenen Krankheitserscheinungen, die durch das Gift des Bacillus botulinus hervorgerufen werden, geht hervor, daß es sich um ein sehr charakteristisches Gift mit besonders scharf ausgeprägter Nervenwirkung handelt. Diese Tatsache ließ das Gift des Botulinus gerade für die pharmakologische Untersuchung besonders geeignet erscheinen. Die chemische Untersuchung und möglichst genaue Charakterisierung der Bakteriengifte ist trotz der großen Schwierigkeiten der Aufgabe ein Postulat unserer Zeit. Hier bot sich eine Reihe besonderer Vorteile. Während die Handhabung großer Mengen bei den meisten Bakterienkulturen mit Schwierigkeiten und großen Gefahren verbunden ist, erschienen Untersuchungen mit dem Bacillus botulinus für die Verhältnisse im Laboratorium ganz besonders geeignet. Eine Gefährdung durch Infektion oder Intoxikation ist so gut wie ausgeschlossen. Der Bacillus geht im Warmblüterorganismus in kürzester Zeit zugrunde. Eine gewisse Bequemlichkeit besteht auch darin, daß die Kulturen bei Zimmertemperatur wachsen und Gift bilden.

Aus diesem Grunde habe ich mir als erste Aufgabe die Züchtung stark giftbildender Bakterien gestellt, um möglichst große Giftmengen zu erhalten. Denn nur dadurch konnte, wenn überhaupt, an die Möglichkeit einer Isolierung des Giftes gedacht werden.

II. Pharmakologische Untersuchungen.

Züchtung stark giftbildender Bakterien. [Materialbeschaffung.]

In der Literatur findet man Angaben, daß der Bacillus botulinus und ihm verwandte Bazillen sehr anspruchslos seien. A. Wrzosek[1]) schreibt, daß anaerobe Kulturen in einfachen Nährlösungen, ja sogar in destilliertem Wasser leben können, wenn man nur Sorge trage, daß pflanzliche oder tierische Gewebsteile zugesetzt werden.

E. Pfuhl[2]) hat den Luftsauerstoff dadurch auszuschalten versucht, daß er der Nährlösung als reduzierendes Mittel Platinschwamm oder »Hepin«, ein Ferment aus tierischem Material zusetzte.

Nachdem meine wichtigste und erste Aufgabe war, möglichst giftbildende Kulturen zu züchten, wurden verschieden zusammengesetzte, einfache Lösungen verwendet. Zunächst versuchte ich eine

1) A. Wrzosek, Beobachtungen über Bedingungen des Wachstums der obligatorischen Anaerobier in anaerober Weise. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46, S. 377.

2) E. Pfuhl, Die Züchtung anaerober Bakterien in Leberbouillon, sowie in Zuckerbouillon und in gewöhnlicher Bouillon mit einem Zusatz von Platinschwamm oder Hepin unter Luftzutritt. Zentralbl. f. Bakt. (Originale) 1907, Bd. 44, S. 378.

möglichst billige, vorteilhafte Nährlösung zu finden. Ich verwendete und prüfte folgende sterile Nährlösungen:

1. 1%ige Peptonlösung + Kartoffelstücke + 0,6 % NaCl.

Man sah mäßiges Bakterienwachstum, trüblich braune Verfärbung der Nährlösung. Es trat alkalische Reaktion, fauliger Geruch, sowie geringe Schwefelwasserstoffentwicklung auf.

2. 1%ige Peptonlösung + Leberstücke + 0,6 % NaCl.

Geringes Bakterienwachstum, kleine Bakterienrasen in der Nähe der Leberstücke, schwache Trübung der Nährlösung. Auch hier zeigte sich alkalische Reaktion, jauchiger Geruch und geringe Schwefelwasserstoffentwicklung.

3. 1%iger Traubenzucker + feine Leberstücke + 0,6 % NaCl.

Wachstum kaum feststellbar. Geruch nach niederen Fettsäuren, saure Reaktion der Nährlösung.

4. 1%ige Traubenzuckerlösung + Kartoffelstücke + 0,6 NaCl.

Wenig Bakterienwachstum, ranziger Fettgeruch, saure Reaktion.

5. 1%ige Traubenzuckerlösung + 0,1% salpetersaures Ammoniak + 0,6 % NaCl + Leberstücke.

Geruch nach niederen Fettsäuren und saure Reaktion.

6. 1 l Leberbouillon + 0,6 % NaCl + fein zerschnittene Leberstücke am Boden des Gefäßes.

Diese Nährlösung zeigte nach Impfung mit dem Bacillus botulinus sehr gutes Wachstum der Bakterien. Die Lösung wird undurchsichtig, verfärbt sich grünlichschwarz, zeigt nach 4 Wochen stark fauligen Geruch und saure Reaktion. Die Anfangsreaktion war neutral.

Bei allen diesen Versuchen zeigte sich das beste Wachstum der Mikroben in der Leberbouillon. Der Extrakt aus Leber bildete also ein ganz besonders geeignetes Substrat für den Botulinus. Alle anderen oben angeführten Lösungen erwiesen sich zum reichlichen Wachstum und zur Giftbildung nicht geeignet.

Da Nährlösungen aus Leber allein zu teuer sind, wurde eine weitere Modifikation mit gutem Erfolge versucht. Ich setzte der Leberbouillon einen bestimmten Prozentsatz an Hottingerlösung[1]) zu. Diese Hottingerbouillon wird durch tryptische Verdauung von Pferdefleisch in alkalischer Lösung gewonnen.

---

1) K. B. Lehmann und R. O. Neumann, Bakterielle Diagnostik. 1920, S. 812 (München).

In der Folge gewann ich aus 1 kg Leber 4000 g Leberbouillon und setzte derselben 500 g Hottingerlösung, sowie 2% Traubenzucker und 0,6% NaCl zu. Es wurden ferner Kulturen mit der 5fach verdünnten Hottingerstammnährlösung allein unter Zusatz von 2% Traubenzucker bereitet.

Alle Lösungen reagierten schwach alkalisch, da denselben eine kleine Menge von Normalnatronlauge zugesetzt worden war. Sie wurden mit vielen fein zerschnittenen Stückchen Leber versehen, dann fraktioniert je 1 Stunde im strömenden Wasserdampf sterilisiert.

Noch stärkere Giftwirkung konnte erzielt werden, wenn aus 3 Pfund Leber nur 3500 ccm Leberbouillon gewonnen wurden, dann 100 ccm Hottingerstammlösung, 100 g Traubenzucker und 30 g Kochsalz zugefügt wurden, das Ganze auf 4 l mit Brunnenwasser aufgefüllt wurde. Diese Nährlösung enthielt also 2,5% Zucker.

Schließlich setzte ich den Nährlösungen als Puffer, wegen seiner schwach alkalischen Reaktion, 1—2% Dinatriumphosphat zu. Hierbei entstand anfangs eine enorme Gärung, sowie starkes Wachstum der Bakterien, keine ausgiebigere Giftbildung.

Gleich nach der Sterilisierung wurden die Nährlösungen, um Sauerstoffaufnahme zu verhüten, in einem geeigneten Behälter mit fließendem Wasser rasch abgekühlt, sodann mit dem Bacillus botulinus geimpft. Es war ein stark giftbildender Bakterienstamm aus dem Kralschen Museum in Wien verwendet worden. Dieser Stamm soll identisch sein mit denjenigen von Ellezelles. Nach etwa drei Tagen bemerkt man in der Nährlösung (Zimmertemperatur 22—23°) beginnende, geringe Trübung, die von Tag zu Tag zunimmt und mit einer kräftigen Gasentwicklung einhergeht. Nach 3—4 Wochen gehen die Gärungsprozesse langsam zu Ende, die Bakterien und deren Sporen setzen sich zu Boden und es tritt Klärung der Flüssigkeit ein. In den Kolben mit Leberbouillon und Zusatz eines gewissen Teiles Hottingerlösung trat viel stürmischere Reaktion ein als in Hottingerlösung ohne Leberbouillonzusatz.

Die sämtlichen Reaktionsflüssigkeiten zeichnen sich nach vollendeter Gärung durch starken Fäulnis- und Leichengeruch aus.

Aus der immer mehr zunehmenden Trübung und Gasentwicklung in den Nährlösungen war ohne weiteres zu erkennen, daß für den Bacillus botulinus ein geeignetes Substrat hergestellt war. Durch den Zusatz von reduzierenden Gewebsteilen, von Leber, war es möglich, anaerobes Wachstum bei Luftzutritt zu erreichen. Es kommt noch hinzu, daß sich die Bakterien gegen Sauerstoff selbst schützen

dadurch, daß sie durch ihren Stoffwechsel Kohlensäure bilden, die den Luftsauerstoff verdrängt.

Wie in den folgenden Abschnitten gezeigt werden kann, wurde durch Kombination von Leberextrakten mit »Hottingerlösung« (trypsinverdautes Fleisch!) ein äußerst günstiges Substrat für den Bacillus botulinus erzielt. Die erhaltenen Toxinlösungen waren so giftig, daß eine Reihe von neuen Ergebnissen festgestellt werden konnte.

Analyse der Giftwirkung.

Vergiftungsbild am Frosch.

Obwohl die meisten Bakterientoxine auf Kaltblüter keine Wirkung haben, so machte ich doch den ersten Versuch an dem gebräuchlichsten Versuchstiere der Physiologen und Pharmakologen, am Frosch. Dieses Tier wird von allen Autoren in der gesamten Literatur als immun gegen das Botulismusgift bezeichnet. Van Ermengem, der Entdecker des Bacillus Botulinus, beschreibt Frösche und Fische als refraktär gegenüber der subkutanen Impfung. Ich war deshalb nicht wenig überrascht, als einige Zeit nach subkutaner Injektion des Giftes typische Vergiftungserscheinungen auftraten. Diese Beobachtung war besonders für meine chemischen Arbeiten von großem Wert, da an dieser Tierart sich die meisten pharmakologischen Untersuchungen gut durchführen lassen. Es ist kaum zu übersehen, welche Anzahl von Warmblütern hätte geopfert werden müssen, wenn der Frosch, wie allgemein behauptet wird, gegen das Botulinustoxin immun wäre. Bei chemischen Untersuchungen von Giften, die nur durch ihre Wirkung und nicht durch chemische Reaktionen erkennbar sind, bedarf es der fortwährenden Kontrolle der Ergebnisse durch den Tierversuch. Es war deshalb sehr förderlich, daß ich gerade den Frosch, stets, gleichsam als biologischen Indikator, zum Nachweis des Giftes verwenden konnte. Der folgende Versuch zeigt den charakteristischen Verlauf der Botulinusvergiftung während der ersten Tage am Frosch.

Versuch 1.

Die Vorversuche wurden mit der oben unter Lösung 6 beschriebenen Leberbouillonkultur unternommen. Zunächst wurde davon ein Teil ultrafiltriert. Die Ultrafiltration ist weiter unten im chemischen Teil der Arbeit ausführlich beschrieben. Dieses Ultrafiltrat war so giftig, daß eine weiße Maus nach Injektion von $^1/_{500}$ ccm nach etwa 20 Stunden zugrunde ging.

10. XII. 1920. Rana temporaria, 26 g Gewicht, männlich, erhält $11^h\,40'$ 1 ccm der steril entnommenen Giftlösung in den Rückenlymphsack injiziert.

11. XII. 1920. Früh 8 h 00′ liegt das Tier breit der Unterlage auf, der Kopf ist gesenkt, auf taktile Reize tritt kaum Reaktion ein. Schmerzreize werden mit äußerst trägen und ungeschickten Bewegungen beantwortet. Die Vergiftungserscheinungen nehmen stetig zu, so daß das Tier um 11 h 00′ Rückenlage verträgt. Es macht zwar noch angestrengte Versuche sich umzudrehen, doch gelingt es nicht mehr. Man hat den Eindruck, als ob sehr rasche Ermüdung eintrete. Im Laufe des Nachmittags wird die Atmung oberflächlicher.

12. XII. 1920. Die Atmung sistiert. Das Herz schlägt zunächst noch unverändert weiter, was durch die Brustwand hindurch beobachtet werden kann. Das Tier reagiert überhaupt nicht mehr auf Schmerzreize.

13. XII. 1920. An den Lymphsäcken des Tieres, speziell an den Beinen sind mäßige Ödeme, die immer mehr zunehmen, vorhanden. Die Blutgefäße der unteren Körperhälfte sind stark erweitert, so daß die Bauchseite des Frosches rosarot verfärbt erscheint. Der Bauch des Tieres ist stark aufgebläht. Als Ursache wurde die enorm gefüllte Harnblase erkannt. Dieselbe wird nicht mehr von selbst entleert, ihre Ausdehnung ist so groß, daß der obere Pol bis zur Leber reicht.

15. XII. 1920. Der Frosch wird durch Dekapitation getötet.

Aus diesem und vielen anderen, analogen Versuchen war zu ersehen, daß beim Frosch von der Einverleibung des Giftes bis zum Beginne der ersten Wirkung etwa 14—16 Stunden verstreichen. Diese Inkubationszeit ist in hohem Maße von der Menge des dargereichten Giftes abhängig. Der Tonus der willkürlichen Muskulatur schwindet durch die Vergiftung allmählich so gut wie vollkommen. Nimmt man bei völlig ausgebildeter Vergiftung den tonuslosen Frosch in die Hand, so hat man das eigenartige Gefühl, als ob die Körpermuskulatur aus einer weichen, schleimigen Masse bestände. Das Tier gleicht äußerlich dem kurarevergifteten Frosche. Er ist nicht mehr in der Lage, sich irgendwie zu bewegen. Legt man den Frosch zur Zeit der ersten Vergiftungserscheinungen auf den Rücken, so versucht er mit krampfhafter Anstrengung seine gewohnte Bauchlage zu erreichen. Er macht wiederholt Versuche sich umzudrehen, aber es gelingt ihm häufig, trotz größter Anstrengung, nicht mehr. Die Tiere ermüden sehr rasch, bleiben dann einige Minuten ruhig liegen, um von neuem Versuche zu machen, ihre gewohnte Bauchlage zu erhalten. Im Frühstadium der Vergiftung springen die Tiere noch auf taktile Reize, aber sehr träge, äußerst ungewandt und schwerfällig. Es sind gewissermaßen Widerstände in die Bewegungen eingeschaltet. Die vergifteten Frösche vermögen zwar die Beine noch rasch zu strecken, doch geschieht das Anziehen derselben sehr umständlich und langsam. Die Hinterbeine werden beim Sprunge seitwärts geschleudert und können nur schwer unter Zuckungen angezogen werden. Oft



wird das eine gestreckte Bein etwas langsam zurückgezogen, während das andere Bein noch einige Zeit gestreckt bleibt (Koordinationsstörung?). Nach einigen Muskelkontraktionen erfolgt prompt Ermüdung und Regungslosigkeit. Das Tier erscheint vollkommen gelähmt. Die Feststellung, daß der Harn nicht mehr entleert wird, ist wohl auch auf zentrale, motorische Lähmung zurückzuführen. Die Gefäßerweiterung ist möglicherweise auf Lähmung untergeordneter vasomotorischer Rückenmarkzentren zu beziehen.

Auch die für die Diagnose der Botulinuswirkung am Warmblüter so wichtigen Augenstörungen fehlen nicht beim Frosche. Nach 2 bis 3 Tagen tritt am Auge Lähmung des Nickmuskels und Pupillenerweiterung auf.

Die Eskulenten zeigen dasselbe Vergiftungsbild wie die Temporarien; sie sind aber gegen das Toxin viel empfindlicher. Bei großen männlichen Eskulenten konnte wiederholt auch Lähmung der Schallblasen beobachtet werden. Diese hängen wie kirschgroße, mit Flüssigkeit gefüllte Säcke beiderseits vom Kopfe herab.

Nachdem die motorische Lähmung die ganze willkürliche, quergestreifte Muskulatur des Frosches betrifft, ist auch der Stoffwechsel auf ein Minimum reduziert.

Die Atmungsmuskulatur ist infolge der allgemeinen Lähmung ausgeschaltet, weswegen die Atmung vollkommen sistiert. Der Frosch vermag nun trotz Atmungslähmung noch weiter zu leben, denn er kann nicht nur durch die Mundrachenschleimhaut, sondern auch durch gewisse Hautpartien, die durch die Arteria pulmonalis cutanea versorgt werden, genügend weiter atmen. Damit hat er den nötigen Sauerstoff, der noch durch Abbau sauerstoffreicher, aufgespeicherter Stoffe, z. B. Glykogen, ergänzt wird. Ein gewisser Sauerstoffmangel scheint sich jedoch im Laufe der Zeit einzustellen, denn das Blut der längere Zeit vergifteten Tiere ist stark venös, dunkel gefärbt und ziemlich dünnflüssig. Bei länger vergifteten Fröschen beobachtet man eine immer mehr zunehmende Pulsverlangsamung; sie geht bis auf vier, ja manchmal zwei Herzkontraktionen in der Minute zurück.

Die Tiere sterben meist nach 6—9 Tagen, der Eintritt des Todes ist jedoch bis zu einem gewissen Grade abhängig von der Menge des einverleibten Giftes. Sorgt man dafür, daß die Blase durch Aufrechtstellen des Frosches oder durch geringen Druck auf die Blase entleert wird, so gelingt es unter Umständen, die Tiere monatelang am Leben zu erhalten. Sie zeigen dann oft Dekubitalwunden. Bei großen Fröschen kann man täglich 8—10 ccm wasserhellen Urin abdrücken. Wird aber die Blase nicht regelmäßig, täglich entleert,

so wird sie übermäßig gefüllt und bildet dadurch ein mechanisches Hindernis für die Blutbewegung in der unteren Körperhälfte. Sie drückt auf die unter ihr gelegenen Blutgefäße, macht Stauung und verdrängt die Baucheingeweide nach oben in die Brustgegend. So dürfte auch die Aktion des Herzens durch Verlagerung dieses Organes sehr ungünstig beeinträchtigt werden. Man kann sich leicht vorstellen, daß diese mechanischen Veränderungen neben anderen Schädigungen die Todesursache bei Fröschen bilden können. Wie es scheint, spielt auch die Lymphstauung dabei eine große Rolle. Die Frösche erreichen 8—10 Tage nach der Vergiftung nahezu das doppelte Körpergewicht.

Auch die Lymphherzen scheinen gelähmt zu werden.

Verhalten der Lymphherzen.

Bekanntlich schlagen die Lymphherzen bei Fröschen rhythmisch, aber nicht synchron mit dem Blutherzen. Die Kontraktionen des rechten und linken Lymphherzens am unteren Teile der Wirbelsäule fallen ebenfalls nicht zusammen. Bei Fröschen, die längere Zeit, z. B. 90—100 Tage infolge Botulinusvergiftung völlig gelähmt waren, konnte äußerst unregelmäßiges Schlagen der Lymphherzen beobachtet werden. Dieselben schlagen 6—8 mal rasch hintereinander, setzen dann minutenlang aus, dann folgen wieder 3—6 unregelmäßige Schläge, endlich wieder eine längere Pause. Da die Frösche infolge der wochen- und monatelangen Lähmung stark an Körpergewicht abnehmen, können die Kontraktionen der Lymphherzen gut an der äußeren Haut beobachtet werden.

Über die Resorptionsverhältnisse des Toxins.

Abhängigkeit der Inkubation von der Giftmenge.

Um festzustellen, wie weit der Eintritt der Vergiftungserscheinungen von der zugeführten Giftmenge abhängt, wurde eine längere Reihe von Versuchen angestellt. Es wurde zunächst versucht, einem Frosch möglichst große Giftmengen einzuverleiben. Deswegen wurden dem Tiere im ganzen 5 ccm stark wirksame Giftlösung subkutan injiziert.

Versuch 2.

11. I. 1921. Rana temporaria, 38 g Gewicht, männlich, erhält $10^h\ 05'$ vormittags 2 ccm Ultrafiltrat (wie schon oben erwähnt wurde, verwendete ich fast durchgehend eine durch Ultrafiltration gewonnene Lösung) in den Rückenlymphsack, 1 ccm in den Bauchlymphsack und je 1 ccm in die Schenkellymphsäcke. Im Laufe des Nachmittags stellten sich bereits die ersten Vergiftungssymptome ein. Das Tier liegt breit der Unterlage auf,

die Extremitäten sind seitwärts gelagert, der Kopf ist gesenkt. Anfangs ist der Kopfstellreflex bei Hängelage des Tieres noch sichtbar. Derselbe erlischt aber mit dem Eintritte stärkerer Lähmung. Die Atmung ist gegen Abend ziemlich frequent, aber oberflächlich. Abends $9^h\,00'$ verträgt das Tier längere Zeit Rückenlage, vermag sich aber noch nach kurzer Zeit spontan und bei taktilen Reizen, wenn auch mit großer Anstrengung, zu erheben. Das Tier springt äußerst ungeschickt und schwerfällig und antwortet erst auf ziemlich starke Schmerzreize.

12. II. 1921. Vollkommene motorische Lähmung und Atmungsstillstand. Das Tier verträgt dauernd Rückenlage und reagiert nicht mehr auf starke Reize. Es ist erhebliche Ödembildung und Blasenlähmung sichtbar.

14. I. 1921. Nach 3 Tagen Tod.

Die Sektion zeigt Herzstillstand in Diastole. Ventrikel und Vorhöfe, sowie Blutgefäße des Bauches sind strotzend mit Blut gefüllt. Die Harnblase ist durch Überfüllung mit Harn stark ausgedehnt.

Aus mehreren Versuchen ging hervor, daß die Inkubation mit der Steigerung der Giftzufuhr nicht unwesentlich abgekürzt wird. Auch gehen die Tiere nach kürzerer Zeit zugrunde.

Zum Vergleiche seien in folgender Tabelle einige Beispiele von Fröschen angeführt, die mit verschiedenen Giftmengen durch subkutane Injektion vergiftet worden waren.

	Gewicht	Giftmenge	Tod nach
Rana temporaria, männlich	56 g	1 ccm	6 Tagen
» »	27 »	1 »	8 »
» »	47 »	0,5 »	13 »
» » »	28 »	0,5 »	9 »
» » »	35 »	0,5 »	9 »
» » »	27 »	0,5 »	8 »
» » »	40 »	0,1 »	9 »
» »	23 »	0,1	9 »
» » »	28 »	0,1 »	9 »
» » »	35 »	0,01 »	30 »

Aus dieser Reihe kann keine besondere Gesetzmäßigkeit geschlossen werden. Immerhin zeigt sich doch, daß die vergifteten Tiere bei kleinerer Dosis im allgemeinen länger leben als bei Einverleibung größerer Giftmengen.

Nachdem die Ultrafilter von de Haen relativ viel Eiweiß, jedoch keine Bakterien durchließen, entschloß ich mich selbst dichtere Ultrafilter zu bereiten. Ich bediente mich dabei der Vorschrift von Bechhold und verwendete Kollodium-Eis-Essiglösungen. Mit den erhaltenen Filtern erzielte ich Filtrate, die so gut wie eiweißfrei waren,

beim Kochen oder Versetzen mit den gebräuchlichsten Eiweißreagentien keine Fällungsreaktionen gaben. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Inkubation mit den erhaltenen Ultrafiltraten:

	Gewicht in g	Toxinmenge in ccm	Tag	Inkubation	Bemerkungen
Rana temporaria	28	0,1	24.XI.	—	—
» esculenta	49	0,3	24.XI.	14. XII. **20** Tage	Gestorben 18. XII. nach 24 Tagen
Rana esculenta	67	0,5	24.XI.	15. XII. **21** Tage. Erste Lähmungserscheinungen	Totale Lähmung nach **48** Tagen 22. I., gestorben 6. III.
Rana esculenta	47	3	24.XI.	3. XII. 9 Tage. Anzeichen von Lähmung der Extremitäten	Gestorben 18. I. nach 54 Tagen

Bei diesen Versuchen ist viel Geduld erforderlich! Man muß die Versuchstiere oft ungewöhnlich lange Zeit bis zum Eintritt der Vergiftung beobachten und kontrollieren. Es geht mit Sicherheit daraus hervor, daß die Inkubation des Botulinustoxins nach Ultrafiltration durch enge Filter 9, selbst 20 Tage dauern kann. Man kann daraus wohl schließen, daß das Gift sehr lange unverändert haltbar ist. Vielleicht kann das von verschiedenen Autoren angegebene refraktäre Verhalten von Kaltblütern gegen dieses Toxin darauf zurückgeführt werden, daß sie relativ schwache Giftlösungen in Händen hatten und vielleicht die Versuchstiere nicht lange genug beobachteten. Bei Versuchen an Kaltblütern muß man täglich und zwar wochenlang prüfen und auf Vergiftungssymptome achten.

Vielleicht können Beobachtungen von Bronfenbrenner und M. J. Schlesinger[1]) mit der Abschwächung des durch Ultrafiltration erhaltenen Giftes in Zusammenhang gebracht werden. Diese Autoren fanden, daß durch Fällung gereinigtes Botulinustoxin, stomachal appliziert, hundertmal ungiftiger wurde. Nach Zugabe der ausgefällten Substanzen wurde der ursprüngliche Giftigkeitsgrad wieder erreicht. Die beiden Autoren schlossen, daß die ausgefällte Substanz für die Adsorption im Darmkanal von großer Bedeutung sei.

1) Bronfenbrenner und M. J. Schlesinger, The composite nature of botulinus toxin. Proc. of the soc. biol. et med. 1921, Bd. 18, S. 254, zitiert nach Ber. über die ges. Phys. Bd. 9, S. 456.

Resorptionsgeschwindigkeit des Botulinustoxins.

Die durch Ultrafiltration gewonnene Giftlösung wurde serienweise verschiedenen Fröschen in den Rückenlymphsack injiziert, nach einer gewissen Zeit das Gift durch Eröffnung der Lymphsäcke so gut wie möglich durch Ausspülen mit Leitungswasser und Froschringerlösung wieder entfernt. Bei den Resorptionsversuchen am Beinlymphsack wurde immer nach einer bestimmten Zeit das Bein in der Hüftgegend durch eine Ligatur abgeschnürt.

Versuch 3.

10. I. 1921. Rana temporaria, 39 g Gewicht, männlich, erhält $3^h\,20'$ nachmittags 1 ccm Giftlösung in den Rückenlymphsack. Nach 1 Stunde Eröffnung des Lymphsackes durch Hautschnitt, gründliches Ausspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

11. I. 1921. Tier zeigt bereits die ersten Vergiftungserscheinungen: breites Aufliegen auf der Unterlage, Tonusherabsetzung, unsicheren Sprung, mittags $12^h\,00'$ wird Rückenlage vertragen.

12. I. 1921. Ödembildung, Blasenlähmung, Pulszahl 24 pro Minute, starke diastolische Erschlaffung. Abends $7^h\,00'$ Pulsfrequenz 2—3 pro Minute.

Versuch 4.

10. I. 1921. Rana temporaria, 21 g Gewicht, männlich, erhält $3^h\,20'$ nachmittags 0,5 ccm Giftlösung in den Rückenlymphsack. Nach 1 Stunde Behandlung wie im vorhergehenden Versuch.

11. I. 1921. Tier verträgt bereits Rückenlage, reagiert nur schwer auf Kneifen. $12^h\,30'$ nachmittags Freilegung des Nervus ischiadicus. Die indirekte Reizung des Gastrocnemius ist bei schwachen Induktionsströmen ohne Erfolg, bei stärkeren erfolgt prompt Zuckung.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, daß nach 1 Stunde bereits so viel Gift resorbiert wird, daß schwere Vergiftungssymptome nach 15 Stunden auftreten. Es hat sich aber auch gezeigt, daß nach etwa 20 Stunden bereits die elektrische Erregbarkeit der Nerven herabgesetzt ist.

Daraufhin wurde eine kürzere Einwirkungszeit gewählt. Es sollte festgestellt werden, ob auch schon dann eine Vergiftung der Tiere erfolgt.

Versuch 5.

11. I. 1921. Rana temporaria, 28 g Gewicht, männlich, erhält $^1/_2$ ccm Ultrafiltrat $12^h\,10'$ nachmittags in den Rückenlymphsack. Nach 20 Minuten Hautschnitt und Ausspülung wie oben.

12. I. 1921. Das Tier zeigt die bekannten Vergiftungssymptome: Muskeltonusherabsetzung, erschwerte Reaktion auf Schmerzreize und oberflächliche Atmung.

13. I. 1921. Die Vergiftungserscheinungen schreiten vorwärts.

15. I. 1921. Tod in der Nacht zum 15. I. 1921, also nach 4 Tagen.

Es wurden noch mehrere Versuche über Resorptionsgeschwindigkeit unternommen und zwar wurde immer $1/2$ ccm Botulinus-Ultrafiltrat in den Rückenlymphsack injiziert. Die Giftlösung wurde nach 12 Minuten, bei einem anderen Tier nach 2 Minuten, so gut wie quantitativ ausgewaschen. Es zeigte sich dabei, daß schon nach 2 Minuten eine »Verankerung« des Giftes an die Zellen stattgefunden hat. Begünstigend auf die Resorption werden wahrscheinlich die Lymphherzen wirken, die, wie es scheint, erst in einem späteren Vergiftungsstadium gelähmt werden. Bei allen Versuchstieren traten schon nach etwa 15—18 Stunden die schon wiederholt geschilderten Vergiftungssymptome auf. Auch an Fröschen, bei welchen die Giftresorption nach Injektion in einen Schenkellymphsack nach einer bestimmten Zeit durch eine Ligatur plötzlich unterbunden wurde, zeigten sich dieselben Vergiftungserscheinungen.

Einfluß der Temperaturerhöhung auf die Resorption.

Frösche sind bekanntlich gegen höhere Temperaturen, 30—40°, wenn sie nicht langsam an die Temperatursteigerung gewöhnt werden, sehr empfindlich. Eigene Vorversuche zeigten, daß Frösche bei 37° höchstens 10—15 Minuten im Brutschranke leben können und dann an Wärmestarre sterben. Es wurde deshalb bei den Vergiftungsversuchen immer ein Vergleichsfrosch verwendet.

Versuch 6.

11. I. 1921. Rana temporaria, 26 g Gewicht, männlich, wurde $5^h\ 00'$ nachmittags mit Vergleichsfrosch bei 37° für 10 Minuten in den Brutschrank gebracht. Starke Atembeschleunigung. Dann wurde dem Frosch 0,5 ccm Giftlösung subkutan eingespritzt und die beiden Tiere nochmals 15 Minuten in den Thermostaten gebracht. Im Verlaufe des Abends sind noch keine Vergiftungserscheinungen feststellbar.

12. I. 1921. $8^h\ 30'$ vormittags ist das Tier vollkommen regungslos, reagiert nicht mehr auf Reize, der Vergleichsfrosch ist gesund.

14. I. 1921. Frosch starb im Laufe des Vormittags, also nach $2\,1/2$ Tagen.

Es hat sich also bei Temperaturerhöhung eine raschere Wirkung und Inkubationsverkürzung des Giftes erwiesen. Die Vergiftung scheint so rasch fortgeschritten zu sein, daß der Frosch nach relativ kurzer Zeit verendet ist.

Fühner[1]) hat am Frosche festgestellt, daß Colchicin, ähnlich wie Tetanustoxin, bei Zimmertemperatur ziemlich ungiftig ist, daß

1) Fühner, Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 357.

aber die Giftigkeit bei Erhöhung der Temperatur, z. B. bei Homoiothermentemperatur, ganz erheblich zunimmt.

Übertragung subkutan injizierten Toxins nach kurzer Einwirkungsdauer auf einen zweiten Frosch.

Diese Versuche wurden in der Absicht unternommen festzustellen, ob nach einer gewissen Zeit die ganze Giftmenge oder nur ein Teil derselben zur Resorption gelangt, und ob nach dieser Zeit noch so viel Gift durch Auswaschen gewonnen werden kann, daß damit auch ein zweites Versuchstier vergiftet wird.

Man konnte daran denken, daß vielleicht ähnlich, wie W. Straub[1]) vom Veratrin am Aplysienherz nachwies, eine Giftspeicherung stattfindet. Auch andere wertvolle Aufschlüsse über die Resorptionsverhältnisse nach Zeit, Intensität, Mengenverhältnis waren zu erwarten.

Zur Beurteilung der Resorbierbarkeit verschiedener Digitalispräparate von Froschlymphsäcken aus hat R. Gottlieb[2]) ähnliche Versuche ausgeführt.

Versuch 7.

20. I. 1921. Rana temporaria, 26 g Gewicht, männlich, erhält $4^h\ 45'$ nachmittags $^1/_2$ ccm Ultrafiltrat subkutan. Nach 5 Minuten Eröffnung des Rückenlymphsackes. Giftlösung fließt aus. Lymphsack wird mit $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung nachgespült.

Dieses Versuchstier erkrankte an den bekannten, schon wiederholt beschriebenen Symptomen und starb nach 9 Tagen.

Versuch 8.

20. I. 1921. Ein anderes Tier: Rana temporaria, 25,5 g Gewicht, weiblich, erhält die zurückgewonnene Giftmenge, insgesamt 1 ccm Flüssigkeit subkutan injiziert.

21. I. 1921. Nachlassen des Muskeltonus, breites Aufliegen des Tieres, unsicherer Sprung, erschwerte Reaktion auf Reize, abends wird vorübergehend Rückenlage vertragen.

22. I. 1921. Fortschreiten der Vergiftung mit Ödembildung, Blasenlähmung, Atemstillstand und Bewegungslosigkeit.

29. I. 1921. 38 g Gewicht, also 12,5 g Gewichtszunahme. Das Tier starb nach 11 Tagen.

---

1) W. Straub, Quantitative Untersuchungen des Eindringens von Alkaloiden in lebende Zellen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1903, Bd. 98, S. 233.

2) R. Gottlieb, Über den Vergiftungs- und Entgiftungsvorgang bei der Digitalisvergiftnng des Frosches, als Grundlage zur Beurteilung der Auswertungsmethoden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 117.

Die Beobachtung, daß das zweite Versuchstier erst nach 11 Tagen starb, läßt darauf schließen, daß entweder ein großer Teil des Giftes resorbiert oder das Gift im Organismus des ersten Frosches abgeschwächt wurde.

Vergiftung nach einseitiger Unterbindung der Arteria iliaca.

(Versuch nach Claude Bernard, Kölliker.)

An verschiedenen vergifteten Fröschen konnte ich nach Freilegung des Nervus ischiadicus feststellen, daß die Erregbarkeit durch faradische Ströme nach 2—3 Tagen bedeutend herabgesetzt ist und nach 6—7 Tagen vollkommen versagt. Um einen genaueren Maßstab über den Fortschritt der Vergiftung bzw. den Fortschritt der verminderten Erregbarkeit zu gewinnen, wurde die elektrische Erregbarkeit an mehreren Versuchstieren täglich untersucht. Es zeigte sich dabei, daß der Verlauf der Vergiftung abhängig ist von der einverleibten Giftmenge. Verhältnismäßig rasch tritt vollkommene Lähmung und Unerregbarkeit ein.

Versuch 9.

26. II. 1921. Nach Unterbindung der rechten Arteria iliaca in der Hüftgelenksgegend erhält eine Rana temporaria, 30 g Gewicht, männlich, 0,5 ccm Ultrafiltrat.

Am 27. II. 1921 werden nochmals 0,5 ccm injiziert.

28. II. 1921. Typische Vergiftungserscheinungen mit Atmungsstillstand.

2. III. 1921. Nerv bei schwachen Strömen gut erregbar.

3. III. 1921. Nervus ischiadicus leicht erregbar.

4. III. 1921. Nervus ischiadicus erst bei stärkeren Strömen erregbar.

5. III. 1921. Der Nerv ist bei stärksten faradischen Strömen unerregbar geworden, dagegen ist die direkte Muskelreizung bei schwachen Strömen noch wirksam. Die Vergiftung des Nerven schreitet also so langsam vorwärts, daß die Unerregbarkeit des Nerven erst nach 7 bis 7 $^1/_2$ Tagen eintritt.

Vom Kurare wissen wir durch die Versuche von Cl. Bernard[1]) und von Kölliker[2]), daß das Gift nach Absperrung der Blutzufuhr durch Unterbindung der Arteria iliaca beim Frosche nicht mehr in die betreffende Extremität gelangen und dort auch keine Vergiftungserscheinungen verursachen kann. Das Gift wird also nur auf dem Blutwege an die motorische Nervenendigung befördert. Ist aber die Blutzufuhr gesperrt, so bleibt der Nerv elektrisch normal erregbar. Bei Zufuhr des gifthaltigen Blutes werden die motorischen Neuronen

1) Cl. Bernard und Pelouze, Compt. rend. 1850, Bd. 31, S. 533; Ebenda 1856, Bd. 43, S. 824. Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857.

2) Kölliker, Compt. rend. 1856, Bd. 43; Arch. f. path. Anat. 1856, Bd. 10, S. 3.

peripher und zwar, wie mit Sicherheit nachgewiesen ist, an den Endplatten gelähmt. Der Reflexapparat ist durch Einschaltung eines Widerstandes unterbrochen; Reize, die die Reflexbahn passieren, können nicht mehr an das Erfolgsorgan gelangen und dort eine Reaktion bewirken.

Wie es scheint, liegen die Verhältnisse beim Botulinustoxin ganz anders. Gleichgültig, ob man die Zirkulation beim Frosche in einer Extremität vollkommen aufhebt oder nicht, es kommt nach einer gewissen Zeit zu einer vollkommenen faradischen Unerregbarkeit des Ischiadikus. Man muß nun überlegend an zwei Möglichkeiten denken: Es könnte sein, daß das Botulinustoxin trotz Unterbindung der Zirkulation auf dem Lymphwege an den Nerven gelangt und ihn so durch Eindringen in die Nervenscheide nach einiger Zeit vollkommen vergiftet. Diese Vermutung wird durch die Tatsache unterstützt, daß wir das Botulinusgift, wie später nachgewiesen werden soll, noch in der Ödemflüssigkeit finden. Es ist aber auch zweitens die Möglichkeit gegeben, daß das Botulinustoxin neben der anatomischen eine schwere andere Schädigung der Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes veranlaßt und zwar so, daß einschneidende Veränderungen im Chemismus dieser Zellen eintreten. Es ist ja schon seit langer Zeit bekannt, daß das Botulinustoxin eine ausgesprochene Affinität zum Nervengewebe besitzt, die wohl auf einer chemischen oder physikalisch-chemischen Bindung an gewisse Bestandteile beruht. Diese Bindung könnte zu einer Umwandlung des intrazellulären Stoffwechsels führen. Vielleicht hat das Toxin eine fermentartige Wirkung auf die Nervenzelle in dem Sinne, daß intrazellulär giftige Abbauprodukte gebildet werden, die zentrifugal im Neuriten fortwandern und so eine allmähliche Vergiftung des Neurons herbeiführen. Aus den bekannten Untersuchungen von H. H. Meyer und Ransom[1]) geht mit Sicherheit hervor, daß das Tetanustoxin in den Neuronen zentripetal mit der Protoplasmaströmung im Neuriten vorwärts wandert, bis es an die Ganglienzellen gelangt, wo die tetanischen Krämpfe ausgelöst werden. Es wäre möglich, daß das Botulinustoxin entweder als solches, oder die durch dasselbe auf fermentativem Wege gebildeten Zersetzungsprodukte, von der Nervenzelle aus, durch Veränderung der osmotischen Verhältnisse, oder durch Diffusion peripherwärts im Neuron entlangwandeln und so die vollkommene Unerregbarkeit der Nervenfasern bewirken und verursachen. So wird die Muskelaktion auf indirektem Wege unmöglich.

---

1) H. Meyer und F. Ransom, Untersuchungen über den Tetanus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 368–416.

Um die fortschreitende Nervenlähmung und das Absinken der elektrischen Erregbarkeit messend verfolgen zu können, wurden fünf nahezu gleichschwere Temporarien verschiedene Mengen Botulinus-ultrafiltrat subkutan injiziert, vom 3. Tage an der zur Erregung des Ischiadicus notwendige Schwellenwert bestimmt.

Rana temporaria Gewicht in g	24. IV. 1921 Giftmenge in ccm	27. IV. 1921 Rollen-abstand in cm	28. IV. 1921 Rollen-abstand in cm	29. IV. 1921 Rollen-abstand in cm	30. IV. 1921 Rollen-abstand in cm	1. V. 1921 Rollen-abstand in cm
30	0.1	40	41	†	—	—
29	0,2	19	4,0	4,0	—	†
33	0,5	30,0	6,0	5,0	8,5 mit Eisenkern	0
32	1,0	20	9,0	7,0	0	†
26	2,0	8	7,5	2,0	0	†

Aus obenstehender Tabelle geht hervor, daß die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven von Tag zu Tag abnimmt, bis nach etwa 5—7 Tagen indirekte Muskelreizung erfolglos bleibt. Bei direkter Reizung bleibt aber der Muskel stets erregbar.

Die Inkubationszeit des Toxins, sowie die beobachtete, allmähliche, langsam fortschreitende Nervenvergiftung deuten vielleicht darauf hin, daß sich in den Ganglienzellen des Rückenmarkes chemische, vorläufig nicht zu übersehende Prozesse abspielen, daß es gerade hier durch eine Art Fermentwirkung zur Giftbildung kommt und daß das so gebildete Gift langsam in den motorischen Neuronen zentrifugal weiter wandert.

Bei allen vergifteten Fröschen wurde die Beobachtung gemacht, daß selbst nach Wochen und Monaten die Muskeln, direkt, erregbar bleiben. Es tritt keinerlei Entartung des Muskelgewebes ein. Der Muskel sieht vollkommen frisch und unverändert, nicht atrophisch aus. Reizt man den Muskel mit schwachen galvanischen Strömen — es wurden Ströme von 0,5—0,1 Milliampère verwendet — so reagiert der Muskel prompt durch rasche Kontraktion. Es ist keine wurmförmige Kontraktion sichtbar, also keine Entartungsreaktion nachweisbar. Beim Frosch dauert allerdings der Eintritt der Entartungsreaktion nach Durchtrennung des zugehörigen Nerven sehr lange Zeit. F. B. Hofmann und E. Blaas[1]) konnten feststellen, daß

1) F. B. Hofmann und E. Blaas, Untersuchungen über die mechanische Reizbarkeit der quergestreiften Skelettmuskeln. Pflügers Arch. f Physiol. 1908, Bd. 125, S. 137.

noch 80 Tage nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus am Frosch direkte Muskelreizung von Erfolg begleitet war. Die Nervenfasern waren schon in Degeneration begriffen.

Bereits von der 3. Woche an[1]) sollen am durchschnittenen Froschnerven durch vitale Färbung Degenerationserscheinungen nachweisbar sein. Unsere Versuchstiere verendeten infolge Eintrittes der warmen Sommertemperatur nach 115 Tagen, so daß kein abschließendes Urteil über die Entartungsfrage gewonnen werden konnte.

Wir wissen aus dem pathologisch-anatomischen Untersuchungen, daß das Botulinustoxin, ebenso wie das Tetanustoxin, wenigstens bei Warmblütern schwere anatomische Veränderungen an den Nervenzellen setzt. Es ist ein elektives Nervengift. Trotzdem könnten in den Neuronen noch trophische Elemente und Fasern vorhanden sein, die die Degeneration des Muskels verhindern.

Histologische Untersuchungen am Rückenmark des Frosches[2]).

Die histologischen Befunde, welche am Halsmark von Fröschen, die verschieden lange Zeit mit Botulinustoxin vergiftet waren, ausgeführt wurden, deckten sich im großen und ganzen mit den Angaben, die vom Warmblüter gelten. Diese sind von Marinesco[3]), Kempner und Pollak[4]), Ossipoff[5]), endlich von Römer und Stein[6]) gemacht worden. Neben manifesten Ödemerscheinungen waren Veränderungen an den Markscheiden sowie an den großen Ganglienzellen des Rückenmarks nachweisbar. Die Markscheiden waren gequollen und bauchig aufgetrieben. Die stärksten Läsionen boten die Ganglienzellen. Die pathologischen Veränderungen bestanden in Zerfall und Schwund der Nißlschen Körperchen, mit diffuser Färbung des Protoplasmas und in starker Vakuolenbildung. Kerne und Kernkörperchen blieben fast regelmäßig unversehrt. Bei einigen Präparaten zeigten sich mehr oder weniger deutliche Regenerationserscheinungen an den Ganglienzellen. In der einschlägigen Literatur finden sich ähnliche Resultate, was den pathologischen Befund anlangt. Ödemerscheinungen und Markscheidenläsionen wurden jedoch bisher beim Warmblüter nicht beschrieben.

1) On nerve endings and on special excitable substances in cells. Croonian Lect. Proc. Roy. Soc. B., 1906, Bd. 78, S. 170.

2) Diese Untersuchungen wurden gemeinsam mit Herrn cand. med. Kaupe gemacht. Herrn Geh. Rat M. B. Schmidt, Direktor des Pathologischen Institutes, danken wir für freundliche Unterstützung.

3) a. a. O.

4) a. a. O.

5) Ossipoff, Annales de l'institut Pasteur 1900, Bd. 14.

6) Römer und Stein, Arch. f. Ophthalmol. 1904, Nr. 2.

Ich lasse nun einige Rückenmarksschnitte vom Halsmark des Frosches mit entsprechenden kurzen Erläuterungen folgen.

Abbildungen 1 und 2 stammen von einer Rana esculenta, die 2 Tage mit 0,5 ccm Botulinustoxin vergiftet war. Inkubation etwa 24 Stunden. Lebensdauer nach ausgebildeter Lähmung noch 18 Stunden.

Histologische Veränderungen.

1. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Die Lymphräume sind sehr weit, das ganze Gewebe sehr weitmaschig.

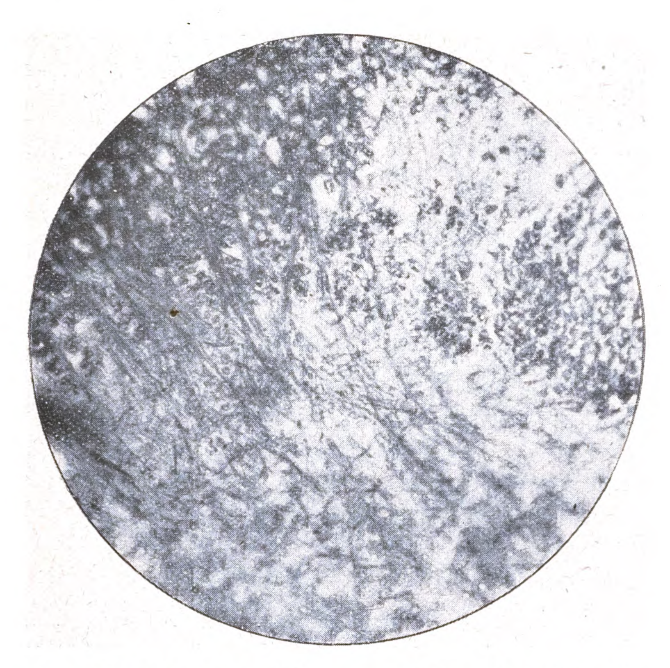


Abb. 1. Markscheidenfärbung vom Halsmark des Frosches.

2. Fettfärbung mit Scharlachrot. Die Markscheiden sind sehr stark gequollen und bauchig aufgetrieben, auf dem Querschnitt entrundet und teilweise miteinander verschmolzen.

3. Markscheidenfärbung (Abb. 1). Befund wie bei 2.

4. Nißlfärbung (Abb. 2).

In allen Vorderhornganglienzellen findet sich starke Vakuolenbildung. Nißlsche Granula sind fast ganz geschwunden, bis auf geringe undeutliche und ungeordnet liegende Reste, Kerne und Kern-

körperchen beinahe überall deutlich erhalten. Die Kerne sind an die Zellwände gedrückt und buchten die Zellmembranen vor. Sämtliche Zellen sind sehr plump und aufgetrieben, ebenso ihre Ausläufer. Die Zellkerne des übrigen Gewebes zeigen keinerlei Veränderungen postmortaler Natur.

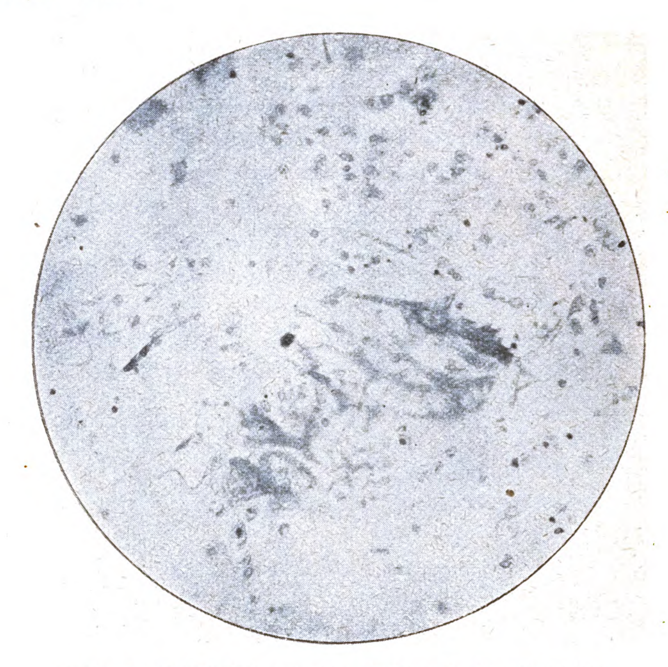


Abb. 2. Nißlfärbung vom Halsmark des Frosches.

Vergiftung nach Rückenmarksdurchtrennung.

Um zu sehen, ob die gleichen Lähmungserscheinungen auch nach Abtrennung des Gehirnes vom Rückenmark durch Botulinusgift herbeigeführt werden könne, wurde bei verschiedenen Fröschen hinter dem verlängerten Mark das Rückenmark quer durchtrennt. Die operierten Tiere erholten sich rasch. Es zeigte sich, daß nach der Giftapplikation in der gleichen Zeit genau dieselben Vergiftungssymptome sowie Lähmungserscheinungen, elektrische Unerregbarkeit der Nervi ischiadici, wie bei unversehrtem Zentralnervensystem auftreten. Direkte Muskelreizung ist aber von Erfolg begleitet. Daraus folgt, daß der Angriffspunkt des Giftes nicht allein im Gehirn liegt, sondern auch im Rückenmark.

Wirkung auf die motorischen Nerven.

Einwirkung des Botulinustoxins auf den Nervus ischiadicus am Nervenmuskelpräparat.

Nach äußerst vorsichtiger Präparierung des Muskelnervenpräparates wird der Nerv in einer feuchten Kammer im sogenannten Zweischalenversuch in Botulinusgiftlösung eingehängt. Der Muskel ruht in möglichst natürlicher Lage in der nebenstehenden Schale auf Watte, die mit Fühnerlösung befeuchtet ist. Es wurden verschiedene Präparate, die natürlich vorher durch elektrische Reize auf ihre Brauchbarkeit geprüft wurden, verwendet. Jedesmal wurde ein normales Vergleichspräparat gleichzeitig in die feuchte Kammer gebracht und mit dem vergifteten Präparat auf Erregbarkeit geprüft. Nach 30 Minuten ist normale Erregbarkeit vorhanden. Dieselbe war aber in einem Falle bereits nach 4 Stunden bei beiden Präparaten erloschen. Direkte Muskelreizung ist noch von Erfolg begleitet.

Um ganz sicher zu gehen, ob die Unerregbarkeit des Nerven am Vergleichspräparate nicht vielleicht durch Beimengung von Metallverbindungen in die physiologische Kochsalzlösung den Nerven schädigen könnte, wurde eine Lösung aus frischem, aus Glas nochmals destilliertem Wasser bereitet. Es wurde gefunden, daß das Nervenpräparat in der Toxinlösung schon nach 7 Stunden unerregbar war, ebenso wie das Vergleichspräparat; bei einem weiteren Versuche waren beide Präparate nach 8 Stunden nicht mehr erregbar.

Aus diesen Beobachtungen kann man wohl schließen, daß der Nerv, wenn überhaupt, das Gift sehr langsam aus der Botulinuslösung aufnimmt. Eine Vergiftung tritt nach 4—8 Stunden nicht ein. Die direkte Muskelreizung war in allen Fällen von Erfolg begleitet.

Eine akute Schädigung des isolierten, motorischen Nerven läßt sich also durch mehrstündige Einwirkung des Toxins nicht mit Sicherheit nachweisen.

Wirkung auf die sensiblen Nerven.

Bei vielen Versuchen wurde die Beobachtung gemacht, daß die vergifteten Frösche äußerst schwer auf Schmerzreize reagieren. Bei Fröschen, die schon mehrere Tage vergiftet sind, kann man sehen, daß durch summierte Schmerzreize gelegentlich noch eine Reaktion durch irgendwelche, wenn auch kaum nennenswerte Bewegung ausgelöst werden kann.

Zur exakteren Prüfung der Sensibilität wurde der Türksche Versuch gewählt, ein mehrere Tage vergifteter Frosch dekapitiert, dann an einem Stativ aufgehängt. Läßt man das eine Bein in $^1/_{20}$,

dann in $^1/_{10}$, darnach in $^1/_5$ Normalsalzsäure hängen, so beobachtet man keine Reaktion von seiten des Tieres. Bringt man aber das andere Bein in die letzte Lösung, so tritt eine äußerst schwache Reaktion durch krampfhafte kaum bemerkbare Kontraktion der Thoraxmuskulatur des Frosches ein.

Daß der Frosch nicht gleich am Anfang auf den Säurereiz reagierte, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß infolge der langsamen Konzentrationssteigerung der Salzsäure beim ersten Versuche eine langsame Gewöhnung eintrat.

Nach diesem Versuche dürfte es wohl nicht mehr zweifelhaft sein, daß die Sensibilität der Haut durch das Botulinustoxin nicht im geringsten verändert wird. Die relativ geringe Abwehrreaktion ist nur auf die motorische Muskellähmung zurückzuführen. Die sensiblen Nervenendigungen werden also durch das Botulinustoxin nicht geschädigt.

Ausscheidung des Toxins.

Wir wissen vom Curare aus den Untersuchungen von Jakabhazy[1]), daß es, wenn auch langsam, durch die Niere zur Ausscheidung kommt. So ist die Möglichkeit gegeben, daß sich vergiftete Frösche nach Tagen und Wochen wieder erholen können. Bei Warmblütern ist eine Erholung deswegen ausgeschlossen, weil dieselben bei der Kurarelähmung der gesamten, also auch der Atemmuskulatur an Respirationsstillstand und Erstickung sterben. Das Botulinustoxin wird ähnlich wie das amerikanische Pfeilgift im Urin, also durch die Niere ausgeschieden. Die Frösche können trotz Respirationsstillstandes weiterleben, weil ihre Hautatmung für die stark herabgesetzten Lebensprozesse genügend ist. Es wurde aber trotzdem, wenn auch Frösche bis zu $3^1/_2$ Monaten im Zustande schwerer, allgemeiner motorischer Lähmung am Leben erhalten wurden, keine Erholung von der Vergiftung gesehen. Entweder sind die dauernden schweren pathologisch-anatomischen Schädigungen der Ganglienzellen oder die äußerst träge, langsame Ausscheidung des Giftes die Ursache der Dauervergiftung.

Versuch 10.

Von einem Frosch, der bereits 40 Tage vergiftet war, wurde der Urin durch leichten Druck auf die Blasengegend entleert. Der Harn war wasserklar und wurde einer Rana temporaria, 34 g Gewicht, männlich, am 5. III. 1921 subkutan injiziert.

---

1) Jakabhazy, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1899, Bd. 42, S. 10.

Am 7. III. 1921 sind die ersten Zeichen der Vergiftung, Veränderung der Lage und Verlust der Hockerstellung feststellbar.

Am 8. III. 1921 alle Bewegungen verlangsamt und erschwert. 9. III. 1921 erschwerte Reaktion auf Reize.

10. III. 1921. Vollkommene Lähmung, Rückenlage wird ertragen, erhebliche Ödeme, Atmungsstillstand. Das Tier ist nach 5 Tagen verendet.

Der Sektionsbefund zeigte, daß das Herz in Systole stehen geblieben war, die Leber war etwas gefleckt, was öfters bei Fröschen, die an Botulinusvergiftung zugrunde gingen, gesehen wurde. Die Blutgefäße des Bauches waren erweitert, der Magendarmkanal mit etwas bluthaltigem, dicken Schleim gefüllt.

Bei einem zweiten Frosche, der mit dem Harne eines Tieres, welches 7 Tage vorher vergiftet worden war, injiziert wurde, traten dieselben Vergiftungserscheinungen auf. Auch dieses Tier starb nach 5 Tagen. Ebenso wurden bei einem dritten Frosche genau dieselben Beobachtungen gemacht.

Der Harn eines Frosches, welcher mit Botulinustoxin vergiftet war, wurde während der Dauer von 14 Tagen abgedrückt und sofort bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand betrug etwa 10 mg, löste sich in Wasser mit schwach alkalischer Reaktion.

Oftmals gelingt der biologische Nachweis des Botulinustoxins im Harn vergifteter Frösche nicht nach einmaliger Injektion. Man muß dann drei-, ja viermal hintereinander, täglich den frisch entnommenen Urin injizieren. Die Ausscheidung des Giftes nimmt allmählich ab. Nach Monaten oder Wochen gelingt es, das Toxin am Frosche nicht mehr nachzuweisen, weil er gegen das Gift unempfindlicher ist als der Warmblüter. Man muß dann eben Mäuse oder Meerschweinchen zu Hilfe nehmen.

So ist es gelungen das Toxin im Froschurin noch 56 Tage nach der Vergiftung am Meerschweinchen nachzuweisen; allerdings wurde der filtrierte, klare Urin an vier aufeinanderfolgenden Tagen subkutan injiziert. Das Meerschweinchen starb unter den weiter unten ausführlich behandelten Vergiftungssymptomen mit den charakteristischen pathologisch-anatomischen Befunden. Der Urin des Meerschweinchens wurde steril der prall gefüllten Harnblase entnommen und zwei Temporarien je 2 bzw. 3 ccm davon subkutan injiziert. Ein Tier starb nach 15 Tagen an Lähmungserscheinungen.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß mit Botulinustoxin vergiftete Frösche selbst noch nach Monaten Substanzen im Urin ausscheiden, die nicht nur am Kaltblüter, sondern auch an Homoiothermen die Erscheinungen der Botulinusvergiftung hervor-

rufen. Eine Entscheidung darüber, ob das Toxin als solches oder durch die Stoffwechselvorgänge im Organismus des Frosches verändert, zur Ausscheidung gelangt, möglicherweise aber erst in der Nervenzelle entsteht, kann aber nicht erfolgen, solange es nicht gelungen ist, das Botulinustoxin chemisch nachzuweisen.

Auffallend war noch die Beobachtung, daß in mehreren Fällen der abgedrückte Urin von Fröschen gekocht werden konnte, ohne daß das darin enthaltene Toxin zersetzt wurde. Am Rückenmark solcher Frösche fanden sich dieselben histologischen Ergebnisse.

Nach allen bei vielen Versuchen gemachten Beobachtungen scheint es, als ob die Ausscheidung des Botulinustoxins nach Wochen und Monaten abnähme. Gleichzeitig hört auch beim Frosch die vermehrte Harnabsonderung auf. Man kann nach der Vergiftung wochenlang täglich 6—10 ccm Urin abdrücken, allmählich nimmt aber die Quantität erheblich ab. Eine Wiederherstellung völlig und teilweise motorisch gelähmter Frösche konnte selbst nach 3—5 Monate durchgeführter Kontrolle nicht festgestellt werden. Wie es scheint ist aber eine Regeneration von Ganglienzellen im Froschrückenmark möglich. Dafür sprechen unsere histologischen Befunde.

Die Frage, ob mehr Toxin ausgeschieden wird, als einverleibt wurde, muß vorläufig offen bleiben. Die Schwierigkeiten der Lösung dieser Aufgabe liegen hauptsächlich in der langen Inkubation kleiner Giftdosen, ferner in der Unmöglichkeit der zahlenmäßigen Dosierung des Botulinustoxins am Kaltblüter.

Aber nicht nur durch den Harn wird das Gift ausgeschieden, sondern auch durch die Lymphe. Bei einem Frosche, welcher 14 Tage vorher $^1/_2$ ccm Botulinusultrafiltrat subkutan erhalten hatte, wurde Lymphflüssigkeit aus den Lymphsäcken durch Einschnitte gewonnen.

Versuch 11.

2. II. 1921. Rana temporaria. 27 g Gewicht, männlich, erhält subkutan 3 ccm Ödemflüssigkeit.

Am 5. II. treten die ersten Vergiftungserscheinungen auf.

Am 7. II. verträgt Tier Rückenlage, Atmung oberflächlich, reagiert noch schwach auf taktile Reize, Erweiterung der Hautgefäße.

9. II. Gewicht 35 g.

Die Ödemflüssigkeit (Lymphe) ruft also dasselbe Vergiftungsbild hervor. Doch scheint das Gift etwas abgeschwächt zu sein.

Von dem verwendeten Frosche, dessen Gewicht durch das Ödem von 47 g auf 79 g, also fast um das Doppelte gestiegen war, wurden 10 Tage nach der Vergiftung 13,7 g Lymphe und 9,25 g Urin ge-

wonnen. Die Ödemflüssigkeit hatte 1,0067, der Harn 1,0059 spezifisches Gewicht. Sie gab starke, der Harn schwache Biuretreaktion. In beiden Flüssigkeiten waren durch die Kochprobe Spuren von Eiweiß nachweisbar.

Mit größter Wahrscheinlichkeit ist das Gift nach einer gewissen Zeit wohl in allen Körperflüssigkeiten des Frosches vorhanden. Es ist vielleicht der ganze Organismus mit dem Botulinusgift durchtränkt. Es gelang, das Toxin nicht nur in dem Sekrete der Niere, sondern auch in der Lymphe biologisch nachzuweisen.

Wirkung auf das Auge.

Lewin und Guillery[1]) haben die Beobachtung gemacht, daß durch Einträufeln eines Extraktes, den sie aus botulinushaltigem Fleisch hergestellt haben, ins Auge eine sofortige Pupillenerweiterung eintrete. Die beiden Autoren nehmen an, daß sich das Botulinustoxin aus zwei verschiedenen Substanzen zusammensetzt, von denen die eine die äußeren, die andere die inneren Augenlähmungen hervorrufen soll.

Ich konnte mich von der direkten Wirkung bei Einträufeln des Toxins in die Augen von Katzen nicht überzeugen.

Versuch 12.

21. II. 1921. Grau getigerte Katze erhält in jedes Auge $^{1}/_{5}$ ccm Botulinusultrafiltrat. Die beiden Augen wurden 10 Minuten lang passiv geschlossen gehalten. Es war im Laufe des Tages und der nächsten 48 Stunden an den Pupillen keinerlei Veränderung festzustellen.

Dagegen konnte beim Frosche Erweiterung der Pupillen sowie Lähmung des Nickmuskels nach subkutaner Injektion des Giftes beobachtet werden. Ebenso trat bei der Taube Ptose und Pupillenerweiterung auf. Die Mydriasis und Verengerung der Lidspalte waren auch in wiederholten Versuchen bei der Katze nach subkutaner Applikation des Giftes (worüber unten noch ausführlicher berichtet ist) nachweisbar. Das von uns durch Züchtung des Botulinus erhaltene Gift ist also mit demjenigen von Ellezelles und anderen Autoren beschriebenen in bezug auf die erzeugten Augensymptome zweifellos identisch.

---

1) Lewin und Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln auf das Auge. 1905, Berlin.

Injektion des Botulinustoxins in das Gehirn.

a) Beim Frosch.

Vier Frösche von 54, 26, 48 und 28 g Gewicht erhielten $^1/_{20}$, $^1/_5$ und die zwei anderen je $^1/_{200}$ ccm Botulinusultrafiltrat direkt in das Gehirn injiziert. Die Injektionen wurden am 15. II. vorgenommen. Zwei Tiere reagierten direkt im Anschluß an die Injektionen mit klonischen Krämpfen (Trauma der Operation). Die Tiere mit größeren Giftmengen zeigten bereits nach 2 Tagen die charakteristischen Vergiftungserscheinungen, dagegen waren solche bei dem einen Frosche mit $^1/_{200}$ ccm erst nach 7 Tagen, bei dem anderen Tiere, dem dasselbe Quantum in das Großhirn injiziert worden war, selbst nach 2 Wochen noch keine Vergiftungssymptome zu erkennen.

Es scheint, daß das Gehirn unter Umständen gewisse Giftquantitäten zu binden vermag, so daß keine Vergiftung eintritt.

Dieselbe Beobachtung wurde auch bei einer Katze gemacht, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

b) Bei der Katze.

Versuch 13.

15. II. 1921. In Äthernarkose wird ein schwarzweißer Kater, 2,2 kg Gewicht, rechts hinter dem rechten Auge trepaniert. Nach Bloßlegen der Dura mater wird mit einer Hohlnadel etwa 1 cm tief ins Gehirn eingestochen und um $10^h\,30'$ 0,4 ccm Ultrafiltrat injiziert. Das Tier ruht kurze Zeit nach der Operation, erholt sich aber rasch von der Narkose. Nach einer Stunde sind die Bewegungen etwas ataktisch, es tritt erheblicher Speichelfluß auf, das Tier wälzt sich oft im Käfig herum, reibt den Kopf an der Glaswand, so daß geringfügige Nachblutung eintritt. Gegen Abend verhält sich das Tier normal.

Im Verlaufe der nächsten Tage und Wochen sind keinerlei Veränderungen am Tiere nachweisbar. Kleinere Mengen des Botulinustoxins können zweifelsohne intra vitam durch die verschiedenen chemischen Substanzen des Gehirns gebunden werden. Größere Quantitäten führen zur Vergiftung, weil das Adsorptionsvermögen nicht mehr ausreicht.

Die Annahme, daß durch Gehirnsubstanz das Botulinustoxin gebunden oder neutralisiert und für den Organismus unschädlich gemacht w rd, findet eine weitere Stütze in den folgenden Versuchen.

Adsorptionsversuche an Geweben.

Es wurden zwei Versuchsreihen angestellt und zwar die erste mit Organen, die von einem frisch getöteten Meerschweinchen stammten, die zweite mit Organen, die einem eben gestorbenen

Kaninchen entnommen worden waren. Bei der ersten Reihe wirkte das Gift 3 Stunden auf den Organbrei ein und zwar bei Zimmertemperatur, bei der zweiten wurde Organbrei mit je 1 ccm Giftlösung eine Stunde lang auf 38° erwärmt. In Verwendung kamen Gehirn, Leber-, Nieren-, Herz-, Magen-, Lungen-, Milz- und Muskelgewebe. Die Versuche mit Leber sind nicht als stichhaltig zu betrachten, da die Frösche auch durch Vergiftung mit Leberextrakt allein (Galle?) rasch zugrunde gehen. Zum Vergleiche wurde bei Fröschen Gewebsextrakt aus den genannten Organen, dem kein Botulinusgift zugesetzt worden war, injiziert. Bei diesen Kontrollfröschen zeigten sich, mit Ausnahme der Versuche mit Leberextrakt, keinerlei Vergiftungssymptome. Die Einwirkung der verschiedenen Gewebe auf das Botulinustoxin wurde so vorgenommen, daß das betreffende Organ, immer in abgewogener Menge, in einer Reibschale mit gereinigtem Seesand längere Zeit äußerst fein zu einer möglichst homogenen Masse verrieben wurde. Dann wurde das Gift zugesetzt und, wie oben erwähnt, bei gewöhnlicher Temperatur 3 Stunden stehen gelassen oder eine Stunde lang auf 38° erwärmt und darnach noch 20 Stunden sich selbst überlassen.

Um eine möglichst klare Flüssigkeit aus diesem Organbrei gewinnen zu können, wurde die Masse immer in einem Spitzglase zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit filtriert und darnach einem Frosche subkutan injiziert. Aus den Versuchsresultaten geht hervor, daß bei allen Tieren, denen die Gewebsextrakte subkutan injiziert wurden, regelmäßig Vergiftungserscheinungen auftraten, daß durch das Extrakt aus dem Gehirn die Vergiftungszeit, Inkubationszeit, etwas verlängert wird. Es scheint, daß das Gift durch die Nervensubstanz etwas abgeschwächt wird. Aus diesem Verhalten darf wohl der Schluß gezogen werden, daß Hirnsubstanz, also Nervengewebe, das Botulinusgift am besten adsorbiert, daß aber andere Gewebe, und wie gleich gezeigt werden soll, auch Blutserum und Erythrozyten, hierzu nicht befähigt sind.

Adsorption an Blutserum.

26. I. 1921. 2 ccm aus frischem Meerschweinchenblut gewonnenes Serum wurden mit 1 ccm Botulinustoxin versetzt und 3 Stunden lang stehen gelassen. 1 ccm von diesem Gemisch verursachte schon am folgenden Tage bei einer Rana temporaria ausgesprochene Botulinusvergiftungserscheinungen. Es tritt also, soweit der Versuch ein Urteil gestattet, bei Berührung mit Blutserum, ebenso wie Geweben, keine Bindung oder Abschwächung des Toxins ein.

Adsorption an Blutkörperchen.

1,5 ccm frisch gewonnener, gewaschener Meerschweinchenblutkörperchenbrei wurde mit 1 ccm Botulinusultrafiltrat versetzt und 14 Stunden sich selbst überlassen. Dann wurde das Gemisch mit 2 ccm Ringerlösung versetzt, gut durchgeschüttelt und zentrifugiert. Die Hälfte der überstehenden Flüssigkeit: 1,2 ccm, verursachte nach $1^1/_2$ Tagen bei einem Feldfrosche schwere Lähmungserscheinungen.

Es wird demnach das Gift vom Blutkörperchen weder gebunden noch abgeschwächt.

Die Bestandteile des Frosch- und Meerschweinchenblutes vermögen das Gift nicht zu neutralisieren. So ist auch die Vergiftungsmöglichkeit ohne weiteres auf dem Wege über das Blut, z. B. intravenöser Injektion, gegeben.

Hämolyseversuche.

0,1 ccm gewaschene Meerschweinchenblutkörperchen wurden mit je 1 ccm Giftlösung und zwar in den Verdünnungen 1 : 1, 1 : 10, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10000 versetzt. Es trat bei keiner Probe Hämolyse ein. Im Botulinustoxin bzw. in der Nährbouillon sind demnach keine in vitro nachweisbare hämolytischen Gifte vorhanden.

Prüfung des Toxins an niederen Tieren.

a) Paramäzien.

In einer Lösung des Botulinusultrafiltrates, welche mit Brunnenwasser 1 : 100 verdünnt war, findet eine starke Teilung und Vermehrung der Paramäzien statt. Die Giftlösung scheint demnach, nachdem auch bei höherer Konzentration dieselben Beobachtungen gemacht wurden, ein ausgezeichnetes Nährsubstrat für Paramäzien zu sein.

b) Daphnien

wurden am 24. II. 1921 in eine 10%ige Ultrafiltratlösung gebracht. Am nächsten Tage gehen die Schwimmbewegungen der Tiere etwas schwerfällig vor sich, die Tiere blieben aber einige Tage am Leben.

c) Copepoden

starben in einer 10%igen Giftlösung in ungefähr 24—48 Stunden.

d) Regenwürmer.

Bringt man Regenwürmer in Botulinusultrafiltratlösungen bei Konzentrationen 20 : 100, 30 : 100, 50 : 100, so sterben die Tiere alle binnen 12 Stunden. Zunächst zeigen sie eine äußerst lebhafte Beweglichkeit, die

nach $1^1/_2$—2 Stunden erlahmt. Die tödliche Vergiftungskonzentration für Regenwürmer liegt etwa bei 16 : 100. Würmer, die längere Zeit, etwa 14 - 16 Stunden, in einer solchen Lösung zugebracht haben, reagieren schlecht und träge auf taktile Reize, während der normale Wurm bei Berührung blitzartige peristaltische Bewegungen ausführt. Gegen elektrische Reize verhalten sich dagegen normale und vergiftete Regenwürmer im großen und ganzen gleich.

Ein Regenwurm, der in der Mitte durchtrennt war und 4 Stunden in 25 ccm einer Giftlösung 12 : 100 verweilte, zeigte keine besonderen Lähmungserscheinungen.

Injiziert man aber das Gift in den Hautmuskelschlauch, so treten bei Regenwürmern andere Vergiftungssymptome auf.

Weitere Versuche mit Regenwürmern.

Zu allen Versuchen wurden möglichst gleich große Tiere ausgewählt, um auch einigermaßen die Dosierung zu übersehen.

1. Regenwurm erhielt $^1/_5$ ccm Giftlösung in den Hautmuskelschlauch.
22. V. 1921. Starke Schleimabsonderung. Scheinbar erschwerte »Peristaltik« auf Reize.
Das Tier verendete am 23. V. 1921.

2. Regenwurm erhält $^1/_{10}$ ccm Giftlösung in den Hautmuskelschlauch injiziert.
21. V. 1921. Tier reagiert prompt auf Reize.
22. V. 1921. Starke Schleimabsonderung.
23. V. 1921. Gute »Peristaltik«. Bewegung auf Reize.
24. V. 1921. Tier verendet.

3. Regenwurm erhält $^1/_{100}$ ccm unter gleichen Bedingungen.
22. V. 1921. Unverändert.
23. V. 1921. Vermehrte Schleimabsonderung.
24. V. 1921. Äußerst erschwerte, träge Bewegungen auf taktile Reize. Ermüdungserscheinungen. Das hintere Drittel des Tieres erscheint gelähmt, bewegt sich auf Reize nicht mehr. Starke Schleimabsonderung. Das Schwanzstück erscheint blasser und ist viel dünner als die zwei Drittel vom Kopfteile des Tieres.

Versuche mit Santonin am ganglienhaltigen und ganglienfreien, isolierten Ringmuskel des Regenwurmes haben keine eindeutigen Resultate ergeben.

Die Regenwürmer sind, soviel aus diesen Versuchen zu schließen ist, bei Injektion des Giftes viel empfindlicher, als wenn man sie in Giftlösung bringt, die Resorption also von außen nach innen bzw. durch den Darmkanal vor sich gehen muß. Anscheinend sind bei Applikation des Giftes in den Hautmuskelschlauch viel kleinere Mengen zur Vergiftung nötig. Ähnlich wie bei Fröschen scheint auch hier eine Lähmung der Nerven zu erfolgen. Die Sekretion von

Schleim erfolgt in viel stärkerem Maße als beim normalen Regenwurm, der immer als Vergleichsobjekt verwendet wurde.

Die Unwirksamkeit des Toxins an nervenlosen Lebewesen (Protozoen) spricht gegen eine allgemeine Protoplasmagiftwirkung.

Versuche an Kaulquappen.

Es kamen verschiedene Entwicklungsformen zur Verwendung und zwar Tiere, die noch keine Extremitäten besaßen und andere, bei denen die Extremitäten bereits merklich ausgebildet waren. Das Ultrafiltrat wurde in den Verdünnungen 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 50 und 1 : 100 verwendet. In die einzelnen Lösungen wurden immer gleichzeitig zwei verschiedene Tiere gebracht.

In allen Lösungen gingen binnen 12—20 Stunden sämtliche weiter entwickelten Tiere zugrunde. Die in der Entwicklung noch nicht soweit fortgeschrittenen Kaulquappen blieben bedeutend länger am Leben. Langdauernde Versuche stoßen auf Schwierigkeiten.

Wenn die Tiere einige Tage in der Lösung sind, tritt im Sommer infolge Schimmelpilz- oder Bakterienentwicklung starke Trübung der Lösungen ein. Bei den höheren Konzentrationen vermochten diese noch unentwickelten Kaulquappen 2 Tage zu leben. Bei stärkerer Verdünnung des Giftes gingen sie erst nach 8 und 9 Tagen zugrunde.

Vergleichstiere, die im gleichen Volumen Brunnenwasser gehalten wurden, überlebten diese Zeit. Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß höher entwickelte Kaulquappen bedeutend empfindlicher gegen das Gift sind als jüngere Tiere. Wesentliche Veränderungen der Blutzirkulation konnte durch Kontrolle des Blutstromes in den Schwänzen der Tiere nicht festgestellt werden.

Versuche an Weinbergschnecken.

Injiziert man einer Weinbergschnecke 0,5 ccm Botulinustoxin in den Fuß, so treten nach kurzer Zeit starke Sekretionserscheinungen auf. Es werden große Schleimmengen abgesondert. Die Tiere gehen nach einigen Tagen zugrunde. Lähmungserscheinungen zeigten sich in der erschwerten Reaktion der Tiere auf Reize.

Versuche an Fischen.

Verhalten von Fischen in der Giftlösung.

In Verdünnungen des Giftes von 1 ccm auf 1000 ccm Wasser zeigten kleine Fische, Weißfische und Rotaugen, von 2—4 cm Länge, nach einiger Zeit Unruhe und geringe Sekretion der Haut, die sich durch Bläschenbildung an der Oberfläche der Fische zu erkennen gibt.

Bei höheren Konzentrationen, wie 10 : 1000 und 20 : 1000 zeigt sich nach einigen Stunden eine gewisse Unruhe der Tiere. Am folgenden Tage schwimmen die Fische nicht mehr aufrecht und nehmen eine schräge Stellung ein. Der Fisch in der Konzentration 20 : 1000 starb nach etwa 30 Stunden. Die Tiere, die sich in niederer Kon-

zentration des Giftes befanden, blieben tagelang am Leben, unverändert wie Vergleichsfische in Brunnenwasser. Es darf wohl angenommen werden, daß Fische durch die Haut, die Kiemen das Toxin sehr langsam und schlecht resorbieren.

Ganz anders verhalten sich im Gegensatz hierzu Fische, denen man das Gift subkutan injiziert.

Versuch 14.

2. V. 1921. Einer Barbe von 260 g Gewicht wurde $3^h 45'$ $^1/_{10}$ ccm des Giftes intramuskulär injiziert.

3. V. 1921. Gegen Mittag können die Kiemendeckel nicht mehr so ausgiebig bewegt werden. Die Atmung ist wesentlich abgeflacht. Gegen Abend erschwerte Reaktion auf Berührung. Erst auf kräftige Reize erfolgen Fluchtversuche. Das Tier wurde, ebenso wie andere Fische, in einem geräumigen Becken mit stetig, langsam fließendem Wasser gehalten.

4. V. 1921. Das Tier zeigt früh $8^h 00'$ gesteigerte Reflexerregbarkeit. Nach Berührung schwimmt es unruhig umher, kommt aber rasch zur Ruhe. Dasselbe ist ziemlich stark dyspnoisch, wahrscheinlich infolge weitgehender Lähmung der Nerven für die Kiemendeckelmuskulatur, so daß man deren Bewegung kaum noch verfolgen kann. Die Atmung wird im Verlaufe der nächsten Stunden immer oberflächlicher. Um $9^h 00'$ verträgt der Fisch jede Lage, in die man ihn versetzt, Seitenlage, Rückenlage. Um $10^h 00'$ ist von der Atmung und Kiemendeckelbewegung nichts mehr zu sehen. Es ist also so gut wie vollkommene Lähmung der Atmungsmuskulatur eingetreten. Faßt man das Tier an, so ist keinerlei Fluchtversuch wie bei normalen Fischen zu merken. Jeglicher Muskeltonus ist geschwunden. Das Tier ist völlig gelähmt und kraftlos. Gegen $11^h 00'$ treten noch gelegentlich schwache, kaum erkennbare Zuckungen der Rückenflosse auf. Das Tier geht $11^h 30'$ zugrunde, also nach 42 Stunden.

Die Sektion ließ außer starker Venosität des Blutes keine Besonderheiten erkennen.

Bei anderen intramuskulär vergifteten Fischen zeigten sich die gleichen Vergiftungssymptome, die Tiere waren auf der Höhe der Vergiftung häufig sehr unruhig, schnellten, wenn sie dyspnoisch wurden, hoch im Behälter empor, bis sie völlig gelähmt wurden.

Wir sehen also am Fische analoge Vergiftungserscheinungen wie am Frosche: Langsam tritt Lähmung der willkürlichen Muskulatur ein. Allmählich kommt es infolge mangelhafter Atmung zu Sauerstoffmangel, Dyspnoe und Unruhe, das Gleichgewichtsorgan versagt. Selbsttätige Bewegung des Tieres ist nicht mehr möglich. Die Fische sterben an Respirationslähmung.

Die bisherigen Versuche an kaltblütigen Tieren deuten darauf hin, daß mit dem Fortschritt der Entwicklung und der Differenzierung des Nervensystems sich in erhöhtem Maße eine Empfindlichkeit gegen das Gift zeigt.

Versuche an Warmblütern.

Mäuse.

1.

8. II. 1921. Weiße Maus, 14 g Gewicht, erhält abends 7 h 00′ $^1/_{100}$ ccm Ultrafiltrat. Früh 8 h 00′ Seitenlage des Tieres mit hochgradiger Dyspnoe, 3—4 Inspirationen pro Minute. 9 h 00′ Zunahme der Dyspnoe, Zyanose der Lippen, das Tier stirbt nach 15 Stunden.

2.

8. III. 1921. Weiße Maus, abends 5 h 00′ $^1/_{500}$ ccm Ultrafiltrat.

9. III. 1921. Tier liegt schwer dyspnoisch früh 8 h 00′ im Käfig. Hintere Extremitäten vollkommen gelähmt, das Tier schleppt sich auf Reize nur äußerst mühsam weiter, kann sich aus der Rückenlage nicht erheben. Gegen 10 h 00′ erholt sich das Tier. Zeigt keine Lähmungserscheinungen mehr, springt gewandt und frißt wieder.

10. III. 1921. Erneute Lähmung der hinteren Extremitäten, die auf den übrigen Körper fortschreitet.

11. III. 1921. Das Tier starb nach 63 Stunden an Respirationsstillstand.

Taube.

11. II. 1921. Eine Taube wird 11 h 45′ in Narkose direkt hinter dem Schnabel trepaniert, in die Schädelöffnung 0,1 ccm Giftlösung subdural injiziert. Die Taube erholt sich von der Äthernarkose und Operation rasch und frißt nach kurzer Zeit. Nach $2^3/_4$ Stunden treten die ersten Augensymptome am rechten Auge auf: Ptose, der Bulbus ist lateralwärts gedreht; das Tier trauert, die Vergiftungserscheinungen nehmen zu, um 7 h 00′ kann das Tier nicht mehr stehen und den Kopf aufrecht halten, es liegt der Unterlage auf und zeigt starke Koordinationsstörungen. Es spreizt öfters die Flügel mit starken Zuckungen, kann dieselben nur äußerst schwer, manchmal nur einen Flügel, ruckartig zurückziehen, dem der andere langsam folgt. Die Atmung ist sehr angestrengt wegen Lähmung der Atmungsmuskeln. Die Federn sind gesträubt. Von der Rückenlage vermag sich das Tier nicht mehr zu erheben. Um 8 h 00′ beginnt Dyspnoe, das Tier atmet krampfhaft, Tod während der Nacht.

Katzen.

1.

27. IV. 1921. Schwarze, erwachsene, weibliche Katze erhält nachmittags 4 h 15′ 4 ccm des Botulinusgiftes subkutan injiziert.

28. IV. 1921. Nach 24 Stunden zeigten sich die ersten Lähmungserscheinungen in den Hinterextremitäten; dieselben werden bei Gehbewegungen mühsam nachgeschleppt. Das Tier ermüdet sehr rasch, bewegt sich auf Reize aber doch mühsam vorwärts. Es tritt starker Speichelfluß auf.

29. IV. 1921. Die Lähmungserscheinungen haben zugenommen. Das Tier kann nicht mehr stehen, liegt meist auf der Seite. Die starke Sali-

vation hat aufgehört. Die Lidspalten sind gleich weit, die Pupillen reagieren gut auf Lichtreize. Die Atmung ist sehr angestrengt. Das Herz ist in beschleunigter Aktion. Nahrungsaufnahme wird seit gestern verweigert. Temperaturabfall.

30. IV. 1921. Das Tier ging während der letzten Nacht zugrunde.

Sektionsbefund: Starke venöse Hyperämie der Nieren, ebenso der Milz. Anämie der Leber mit stellenweiser Verfettung. Anämie der Lungen mit ungleichmäßig verteilter Lungenblähung. Herz ist kontrahiert, die Blutgefäße des Darmes sind erweitert. Die Blase enthält wenig Harn, Dünn- und Dickdarm sind stark gefüllt.

2.

27. IV. 1921. Schwarz-weißer Kater, von 2 kg Gewicht hatte vor $2^1/_2$ Monaten 0,4 ccm des Giftes intrazerebral ohne jegliche Vergiftungserscheinungen erhalten. Heute erhielt das gleiche Tier 2 ccm Giftlösung subkutan in die Weichengegend. Die Inkubationszeit betrug hier 30 bis 40 Stunden. Die Vergiftung verlief im großen und ganzen wie im vorhergehenden Falle. Hier trat nur besonders auffällig Entleerung eines gelben, dickflüssigen Sekretes aus Mund und Nase auf, die 2 Tage andauerte und die Vorderpfoten des Tieres ganz benetzte. Sehr deutlicher Vorfall der Zunge. Starke Heiserkeit. Am 2. Tage der Vergiftung war die rechte Lidspalte bedeutend enger als die linke. Die Pupillen waren weit, reagierten aber noch auf Lichteinfall. Auch dieses Tier starb nach etwa $2^1/_2$ Tagen an Respirationslähmung.

Versuche an Meerschweinchen.

1.

3. V. 1921. Männliches Meerschweinchen von 340 g Gewicht erhält $^1/_{1000}$ ccm des Giftes in die rechte Weichengegend.

4. V. 1921. Früh 8^h 00′ bereits Lähmungserscheinungen in den hinteren Extremitäten, rechts mehr wie links. Das Tier kann sich nicht mehr aufrichten, liegt im Käfig. Gegen 12^h 00′ tritt hochgradige Atemnot ein, die sehr rasch zunimmt. Um 12^h 30′ setzt die Atmung häufig aus. Dann folgen tiefe Atemzüge unter krampfhafter Anstrengung und starker Blähung des Thorax. Alle auxiliären Atmungsmuskeln werden angestrengt. Das Tier ging um 1^h 00′ zugrunde.

Sektion: Herz ist schlaff, mit Blut gefüllt. Die Lungen sind gebläht, teilweise starkes Emphysem. In der Leber sind einige verfettete Stellen. Die Nieren sind blutreich, zeigen mäßige trübe Schwellung, es besteht kein scharfer Unterschied zwischen Rinde und Mark. Blase und Dickdarm sind gefüllt. Die Bauchgefäße sind injiziert.

2.

Ein weiteres Meerschweinchen von 500 g Gewicht bekam $^1/_{10000}$ ccm des Giftes subkutan. Dieses Tier ging nach etwa 36 Stunden ebenfalls an Atmungslähmung zugrunde.

3.

Ein drittes Meerschweinchen von gleichem Gewichte erhielt $^1/_{100000}$ ccm subkutan injiziert. Dieses Tier zeigte keine auffälligen Vergiftungserscheinungen, ging aber nach 9 Tagen zugrunde.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß das Gift beim Meerschweinchen ähnliche Vergiftungserscheinungen hervorruft, wie wir sie bei der Katze beschrieben haben. Zuerst werden immer diejenigen Rückenmarkssegmente ergriffen, die die Hinterextremitäten motorisch versorgen, dann schreiten die Lähmungserscheinungen, scheinbar aufsteigend, fort, es wird die Atmungsmuskulatur ergriffen und die Tiere sterben schließlich an Atmungslähmung. Sinnfällige Erscheinungen von Seiten der Speicheldrüsen und der Augen konnten nicht festgestellt werden.

Blutdruckversuch.

13. I. 1921. Kaninchen, 2 kg schwer, hatte 2 g Urethan erhalten. Dem Tier war in einem vorhergehenden Versuche etwa $^1/_3$ seines Blutes entnommen worden. Nach Injektion von $^1/_{10}$ ccm Botulinusultrafiltrat trat rasche Blutdrucksteigerung ein, das Manometer stieg bei weiterer Injektion von 0,5 ccm um 20 mm Hg an. Diese Blutdruckhöhe ließ sich durch Einspritzen von 1 ccm Ultrafiltrat nicht weiter steigern.

Nach Eröffnung des Thorax wurde in dem linken Ventrikel $^1/_{10}$, kurze Zeit darauf $^1/_2$ ccm Giftlösung injiziert. Es trat eine unwesentliche Pulsverlangsamung ein, das Herz blieb trotz sistierender Atmung noch etwa 10 Minuten lang in Tätigkeit.

Eine akute Wirkung auf das Herz scheint also dem Toxin nicht zuzukommen. Dies ergibt sich auch aus den Versuchen am isolierten Froschherzen.

Versuche an isolierten Organen.

Versuche am isolierten Herzen.

Bei Fröschen, die schon längere Zeit mit dem Botulinustoxin vergiftet und gelähmt waren, wurde das Herz entnommen und auf seine Anspruchsfähigkeit gegen verschiedene pharmakologische Agentien geprüft. Diese Herzen sind zwar etwas geschwächt, schlagen langsam, reagieren aber prompt auf Muscarin durch diastolischen Stillstand: Atropin hebt den Stillstand auf. Auch Kampfer und Adrenalin zeigen eine günstige und anregende Wirkung auf den Herzmuskel.

Nimmt man das Herz von einem normalen Frosche und vergiftet man es mit Botulinusultrafiltrat, so sieht man bei starker Dosis (0,1 bis 0,5 ccm), daß das Toxin kaum einen Einfluß auf den Herzmuskel ausübt. Die systolische Phase des Herzens wird unter Umständen

etwas verstärkt. Die Hubhöhe des Herzmuskels wird sogar vergrößert. Vielleicht bildet die Bakterienbouillon infolge des Albumose- und Peptongehaltes bis zu einem gewissen Grade eine Nährlösung für das Herz.

Versuch am isolierten vergifteten Muskel.

Die direkte Reizung des Muskels, welcher einem schon wochenlang vergifteten Frosch entnommen war, zeigte keinen Unterschied im Vergleich mit dem normalen unvergifteten Froschmuskel. Erregbarkeit, die Latenzzeit, die Zuckungskurven sind dieselben wie am normalen Muskel. Am Schlusse sollen die gesamten Ergebnisse des pharmakologischen Teiles im Zusammenhang besprochen werden.

III. Chemische Untersuchungen.

Ultrafiltration.

Nachdem sich bei der Züchtung des Bacillus botulinus in den Nährlösungen keine erkennbaren chemischen Reaktionen mehr abspielen und vollkommene Klärung eingetreten ist, resultiert eine bräunlichgelb gefärbte, schwach trübe Flüssigkeit. Dieselbe riecht nach faulem Käse und Schwefelwasserstoff, merkaptanähnlich. Bringt man befeuchtetes Bleiacetatpapier in die Nähe der Flüssigkeit, so wird dasselbe sofort braun bis schwarz gefärbt. Dadurch ist der Beweis erbracht, daß sich in der Nährlösung durch die bakterielle Tätigkeit Schwefelwasserstoff bildet.

Kohlensäure konnte durch Reaktion mit Bariumhydroxyd (Trübung und Niederschlagsbildung) nachgewiesen werden.

Es wurde oben erwähnt, daß die Nährlösungen vor der Impfung mit Bakterien schwach alkalische Reaktion zeigten. Nach Beendigung der Gärtätigkeit des Bacillus botulinus besitzt die Bouillon schwach saure Reaktion, manchmal aber auch neutrale Reaktion auf Lackmus, es müssen sich also durch die Tätigkeit der Bakterien außer Kohlensäure auch noch andere Säuren gebildet haben.

Um eine bakterienfreie Giftlösung darzustellen, wurde die Methode der Ultrafiltration angewandt. Es wurde der Saugapparat und die Ultrafilter von de Haen benützt. Diese Ultrafiltration wird mit besonders präparierten engporigen Filtern vorgenommen. Es sollen dadurch kolloidale, hochmolekulare Verbindungen von krystallisierten Körpern getrennt werden. Ein vollkommen eiweißfreies Filtrat konnte jedoch nicht erhalten werden.

Filtriert man nun diese Nährlösungen, so resultiert eine gelbliche, klare, aromatisch schwach nach bitteren Mandeln riechende

Flüssigkeit von neutraler bis schwachsaurer Reaktion. Das erhaltene Ultrafiltrat ist aber in keinem Falle völlig eiweißfrei. Es gibt noch deutliche Biuretreaktion und Fällungen mit verschiedenen chemischen Reagenzien. So tritt ein Niederschlag nach Zusatz von Bleizucker, Sublimat, Millonsreagens, Phosphorwolframsäure, Kaliumquecksilberjodid und Kaliumferrozyanid auf. Mit Soda und Eisenchlorid tritt keine Farbenreaktion ein.

Wie im vorhergehenden Teile schon öfters erwähnt wurde, ist das Ultrafiltrat pharmakologisch wirksam, es enthält also das vom Bacillus Botulinus ausgeschiedene oder gebildete Gift, ein Ektotoxin. Wiederholte Prüfungen zeigten, daß die verwendeten Lösungen absolut keimfrei waren.

Verhalten des Ultrafiltrates beim Kochen.

Werden einige Kubikzentimeter des Ultrafiltrates kurze Zeit gekocht, so tritt schwaches Schäumen der Flüssigkeit ein. Es entsteht eine geringe flockige Trübung, die sich allmählich absetzt. Wiederholte Versuche an Tieren bewiesen, daß das gekochte Ultrafiltrat pharmakologisch nicht mehr wirksam ist, d. h. daß das Gift durch die Hitze vollkommen zersetzt wird.

Dasselbe Resultat wird erzielt, wenn man die ursprüngliche nicht ultrafiltrierte Nährlösung einige Augenblicke der Siedetemperatur aussetzt. Auch hier fällt ein flockiger Niederschlag aus, der sich auf Zusatz von einigen Tropfen Soda oder freiem Alkali wieder löst und ebenso wie das gekochte Filtrat am Frosche seine Wirksamkeit vollkommen eingebüßt hat.

Rückstand von der Ultrafiltration.

Auf dem Ultrafiltrat war eine gelbgraue, schleimige Masse zurückgeblieben, die bei 0° langsam eingetrocknet wurde. Nach 14 Tagen wurde der Rückstand mit 10 ccm Ringerlösung vermittelst eines feinen Pinsels vom Filter abgelöst, dann filtriert und zwei Temporarien von je 28 g 0,8 bzw. 1,0 ccm des trüblichen Filtrates subkutan injiziert. Schon am nächsten Tage, nach etwa 18—20 Stunden, traten Lähmungserscheinungen in den Hinterextremitäten auf.

	Gewicht in g	Tag	Giftmenge in ccm	Inkubation in Stunden
Rana temporaria	28	9. XII.	0,8	20
» »	28	9. XII.	1,0	20

Es hat sich so gezeigt, daß ein Teil des Toxins auf dem Filter bleibt, ein Teil im Filtrat enthalten ist.

Extraktion des durch Ultrafiltration erhaltenen Rückstandes mit Aceton.

Der Rückstand von 250 ccm Botulinus-Nährlösung, eine graue Masse, wurde langsam an der Luft eingetrocknet, dann mit einigen Kubikzentimetern Azeton vom Filter getrennt, kurze Zeit auf 25—30° erwärmt und filtriert. Das klare, schwachgelbe Filtrat hinterläßt bei Verdunsten an der Luft (Zimmertemperatur) einen gelblich-braunen fettähnlichen Rückstand. Er zeigt schwachsaure Reaktion, starken Geruch nach Buttersäure. Der größte Teil desselben ist im Wasser und verdünnter HCl unlöslich, teilweise löslich in 10%igen Alkalien. Der aus Aceton erhaltene Rückstand wurde nun in 2 ccm Ringerlösung aufgenommen, filtriert und je 1 ccm einer Rana temporaria und einer Rana esculenta injiziert. Die Tiere zeigten nach 45 Tagen noch keine Vergiftungserscheinungen. Die gewonnenen Resultate beweisen, daß der auf dem Ultrafilter zurückgebliebene Teil der Toxinlösung in Aceton nicht löslich ist.

Eindunsten im Vakuum.

Das Ultrafiltrat wurde in einem Vakuumdestillationskolben bei 10 mm Druck eingedampft. Die Flüssigkeit kochte bei einer Temperatur von 22—28°, das Destillat war wasserklar und reagierte ziemlich stark sauer. Es müssen also bei der Vakuumdestillation flüchtige, sauer reagierende Stoffe mit übergegangen sein. Dampft man das Ultrafiltrat im Vakuum bis zur Trockne ein, so erhält man eine gelblichbraune mit Krystallen durchsetzte teigähnliche Masse, die sich durch hohen Giftgehalt und Wirksamkeit auszeichnet. Man kann das Gift in diesem unreinen Zustande aufbewahren, ohne daß es an Wirksamkeit verliert. Es muß aber vor Feuchtigkeit geschützt werden.

Einwirkung von Licht und Luft auf das Botulinustoxin.

1. Ein Kolben mit Nährbouillon, in dem die Gärungsreaktionen abgelaufen waren, wurde vom 10. XII. 1920 bis 5. I. 1921 am Sonnen- uud Tageslicht stehen gelassen, ohne daß die Giftigkeit der Lösung im geringsten verändert worden wäre. Verschiedene Autoren schildern das Gift als äußerst empfindlich gegen Licht und Luft, man müsse damit im roten Lichte oder im Dunkeln arbeiten. Wenn man Sorge trägt, daß die Giftlösungen nicht faulen, was durch Zusatz einiger Tropfen Chloroform leicht erreicht werden kann, so ist das Toxin sehr lange haltbar.

Versuch 15.

5. I. 1921. Rana temporaria, erhält 0,5 ccm belichteter Giftlösung subkutan.

6. I. 1921. Beginnende Vergiftung, horizontale Lage, Senkung des Kopfes.

7. I. 1921. Das Tier springt ungewandt, macht kaum Fluchtversuche nach Reizen. Verträgt abends Rückenlage.

8. I. 1921. Atmungsstillstand. Völlige Lähmung. Frosch verendet nach 9 Tagen.

2. 20 ccm Ultrafiltrat wurden in einer Schale 15 Stunden offen an der Luft stehen gelassen. Auch dabei konnte keine Abschwächung des Giftes beobachtet werden. Wenn eine Veränderung desselben durch oxydative Prozesse überhaupt vor sich geht, so muß dieselbe äußerst langsam erfolgen. Frösche, die mit belichtetem oder der Luft ausgesetzten Toxin vergiftet wurden, erkrankten prompt an den bekannten Botulismussymptomen.

Versuch 16.

6. I. 1921. Rana temporaria, 32 g Gewicht, erhält von der der Luft ausgesetzten Lösung 1 ccm.

7. I. 1921. Frosch reagiert schlecht auf Reize, verträgt abends Rückenlage.

8. I. 1921. Das Tier ist vollkommen reaktionslos. Der Frosch geht nach 6 Tagen zugrunde.

Alkoholfällung.

25 ccm Ultrafiltrat wurden mit 25 ccm 96%igem Alkohol versetzt. Es scheidet sich ein flockiger geringer Niederschlag ab. Derselbe wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 35—40° eingedunstet bis auf 15 ccm. Von diesem Rückstande wurden einem Frosch 2 ccm injiziert, die Flüssigkeit reagierte schwach sauer. Die Inkubationszeit, d. h. die Zeit bis zum Beginn der Giftwirkung, wurde wesentlich verlängert, die ersten Symptome traten z. B. bei diesem Versuche erst nach 6 Tagen ein.

Bei einem zweiten Versuche wurde zu 100 ccm Ultrafiltrat das doppelte Volumen Alkohol zugesetzt, und erst am nächsten Tage filtriert. Der Rückstand auf dem Filter, von schmutzig weißem Aussehen, wurde noch zweimal mit Alkohol gewaschen und dann getrocknet. Es blieben 0,1 g Trockensubstanz übrig, also waren aus 100 ccm 0,1 g ausgefällt worden. Die so erhaltene Substanz wurde mit 2 ccm Wasser versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Unter Quellung bildete sich eine gallertähnliche Masse, die beim Schütteln stark schäumte. Am nächsten Tage wurde filtriert und 1,3 ccm des Filtrates einem

Frosche injiziert. Die Lösung verursachte bei dem Frosch erst nach 14 Tagen schwache Lähmungserscheinungen. Das Tier war noch nach 3 Monaten noch am Leben bei völlig gelähmter Atmung, die Extremitäten konnten auf Reize noch schwerfällig bewegt werden. Die Lähmung war nicht so weit fortgeschritten wie bei anderen Fröschen, die mit unverändertem Ultrafiltrat vergiftet worden waren. Merkwürdig ist, daß die Vergiftung in einem Stadium halt gemacht hat und von da aus nicht mehr weitergeschritten ist, daß aber auch nach 3 Monaten keine Verbesserung der Vergiftungserscheinungen eingetreten ist.

Bei der Fällung wird also ein Teil des Giftes mit niedergerissen, ein Teil bleibt in der Lösung. Beide Teile sind abgeschwächt.

Verhalten gegen absoluten Alkohol, Äther und Chloroform.

Wir haben soeben gesehen, daß das Gift in Lösung von etwa 45%igem Alkohol in erheblichem Maße abgeschwächt wird. Behandelt man den durch Eindunsten von Ultrafiltrat im Vakuum erhaltenen Rückstand mit frischdestilliertem, absoluten Alkohol, so wird das Gift zerstört. Bei der Lösung des mit Alkohol behandelten Giftes in Ringer traten an Fröschen nach subkutaner Einverleibung keine Vergiftungssymptome auf. Äther- und Chloroformextrakte, d. h. die in Lösung gegangenen Stoffe, erwiesen sich im Tierversuche unwirksam. Das Gift ist demnach kein Lipoid.

Adsorption an Tierkohle und anorganische Kolloide.

25 ccm Ultrafiltrat wurden mit 0,25 g Tierkohle (Merck) öfters kräftig durchgeschüttelt und etwa 2 Stunden stehen gelassen. Das Filtrat war wasserklar. Bei Injektion von 1 ccm zeigte ein Frosch bereits am nächsten Tage schwere Vergiftungserscheinungen. Es wurden dann später größere Mengen Knochenkohle verwendet.

Versetzt man dagegen 1 ccm Ultrafiltrat mit 2 ccm Eisensol[1]) und filtriert nach 1 Stunde, so tritt nach Injektion des Filtrates bei einem Frosche erst nach 8 Tagen die Vergiftung ein. Das Toxin ist also durch Eisensol in ganz erheblichem Grade abgeschwächt worden. Die Vergiftungserscheinungen treten nicht nur viel langsamer auf, sondern schreiten auch, wenn sie vorhanden sind, erheblich langsamer vorwärts. Es kommt auch nicht zu ausgesprochener Ödembildung

---

1) Le Fevre de Arric machte am Diphtherietoxin ähnliche Untersuchungen. Gold- und Silberkolloide hatten in vitro keine Wirkung auf das Toxin. Dagegen setzten die Kolloide des Eisens und des Mangans die Wirksamkeit des Giftes, nachdem sie damit in vitro 1 Stunde in Berührung waren, sichtlich herab.

und zu vollkommener Atemlähmung. Das Tier atmet spontan mit krampfhafter Anstrengung der Bauchmuskulatur. Es lebte noch nach 4 Monaten, der Tod trat am 18. Mai, nach Eintritt hoher Lufttemperatur ein.

Nach diesen orientierenden Vorversuchen wurden weitere kolloidale Lösungen[1]) geprüft. Versetzt man ein Volumen Botulinusultrafiltrat mit gleichem Volumen verschiedener Kolloidlösungen, so treten sofort Fällungen ein. Vorversuche zeigten, daß Arsensol nicht brauchbar war, weil das nach der Fällung gewonnene Filtrat, bei Fröschen subkutan injiziert, in kürzester Zeit zum Tode führte (starke Darmblutungen!). Ein Vergleichsfrosch, der mit 0,1 ccm Arsensol vergiftet war, zeigte dieselben Erscheinungen.

Versetzt man je 1 ccm Ultrafiltrat mit 1 ccm obiger Kolloide und injiziert man die erhaltenen Filtrate Fröschen, so tritt keine merkliche Abschwächung des Giftes ein. Die Inkubationszeit wird höchstens um 15—20 Stunden verlängert. Deswegen wurde in der folgenden Versuchsreihe zunächst mit 2 ccm, dann nochmals mit je 6 ccm der betreffenden kolloidalen Lösungen gefällt. In den Filtraten entstanden durch weiteren Zusatz der Kolloide keine Fällungen mehr. Die Reaktionsgemische wurden 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen, zentrifugiert und filtriert.

Toxinmenge in ccm	Kolloidlösung	Flockung	Injektionstag	Inkubation	Tod am
1	Vanadinpentoxyd	olivgrün	7. II. 1921	5 Tage	14. II. 1921
1	Silbersol Carey Lea	violettschwarz (langsam)	7. II. 1921	30 Stunden	15. II. 1921
1	Eisenhydroxydsol	rotbraun	7. II. 1921	52 Tage	—
1	Schwefelsol (Oden)	gelb, gab kein klares Filtrat	auf Injektion mußte verzichtet werden	—	—
3	Tierkohle (0,5 g)	schwarz	7. II. 1921	keine Vergiftungssymptome	19. II. 1921

Aus vorstehender Tabelle kann man schließen, daß Vanadinsol am wenigsten, Eisensol am meisten auf Botulinustoxin entgiftend

1) Herr Prof. Freundlich in Berlin-Dahlem hatte die Liebenswürdigkeit, uns eine Reihe von kolloidalen Lösungen zur Verfügung zu stellen.

einwirkt. In der Mitte steht das Silbersol. Tierkohle adsorbiert das Gift, wie mehrere Versuche bewiesen, scheinbar vollkommen. Man ist wohl zur Annahme berechtigt, daß die Adsorption des Botulinustoxins deswegen durch negativ geladene Kolloidlösung nicht erfolgt, weil das Toxin selbst negativ geladen ist. Da die Entgiftung mit dem positiv geladenen Eisensol so gut wie quantitativ erfolgt, dürfte das Botulinustoxin negative Ladung besitzen. Die Wasserstoffionenkonzentration der verwendeten Toxinlösungen betrug $p_H = 6{,}5$.

Michaelis[1]) nimmt an, daß entgegengesetzte Ladungen von Adsorbens und adsorbiertem Stoff für die Adsorptionsprozesse maßgebend seien.

Von Knochenkohle, in genügend großer Menge verwendet, wird das Gift scheinbar vollkommen adsorbiert.

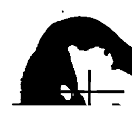
Fällung mit Bleiessig.

175 ccm Ultrafiltrat geben mit 35 ccm Bleiessig einen dicken, gelblich weißen Niederschlag. Derselbe wird filtriert und mit Wasser gut ausgewaschen. Im Filtrate wurde das Blei mit Schwefelwasserstoff durch längeres Einleiten gefällt, der überschüssige Schwefelwasserstoff vermittels Luftgebläses entfernt. Filtriert man wieder, so erhält man ein klares, schwachsaures (Essigsäure) Filtrat. Dasselbe zeigt keine Biuretreaktion und keine Eiweißprobe mit Millonsreagens. Von den gewonnenen 212 ccm erhielt eine Rana temporaria 3 ccm subkutan injiziert, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftraten.

Ebenso wurde der gut gewaschene gelbliche Bleiniederschlag im Wasser aufgeschwemmt, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt, das überschüssige Gas durch einen Luftstrom verdrängt und schließlich filtriert. Es resultierte eine wasserklare, schwach sauer reagierende Flüssigkeit. Auch diese zeigte an einem Frosche keinerlei Giftwirkung. Wahrscheinlich wird das Gift durch die Behandlung und durch die alkalische Reaktion des Bleiessigs zerstört. Möglicherweise spielen aber auch Adsorptionserscheinungen dabei eine Rolle. Die Methode der Bleifällung erwies sich also zur Isolierung des Toxins unbrauchbar, da das Gift sowohl im Bleiniederschlag wie im Filtrat nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Brieger und Kempner[2]) erhielten durch Zinkfällung und Zerlegung des Niederschlages ein albumosenhaltiges Toxin mit angeblich unverändertem Giftigkeitsgrad.

1) Bioch. Zeitschr. 1907, Bd. 7, S. 488; 1908, Bd. 10, S. 283 und Bd. 12, S. 26.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 33.



Fällung mit Ammoniumsulfat.

25 ccm Ultrafiltrat wurden mit 15 g feinpulverisiertem Ammoniumsulfat versetzt und dann noch so viel zugegeben, bis die Lösung damit vollkommen gesättigt war. Beim Schütteln fällt ein weißlich gelber, feinflockiger Niederschlag aus. Die Lösung hat aromatischen Geruch und gibt keine Biuretreaktion mehr. Nach der Filtration wurde das Filtrat gegen Wasser dialysiert und zwar so lange, bis in der Außenflüssigkeit kein Ammonsalz mehr nachweisbar war. Die Innenflüssigkeit wurde nach vorheriger Konzentration bei 25° im Vakuum am Frosche geprüft, verursachte aber keine Vergiftungssymptome. Das Gift muß also, falls es nicht an den Ammonsulfatniederschlag adsorbiert wurde, durch die Membran nach außen gelangt sein. Vergleiche auch die Dialyseversuche weiter unten!

Der durch Ammonsalzfällung erhaltene Niederschlag ist im Wasser nicht mehr leicht löslich. Das wässerige Extrakt ergibt am Frosche nur ganz schwache Vergiftungserscheinungen.

Der Versuch ergibt also, daß das Toxin aus seinen Lösungen durch Ammonsulfat niedergeschlagen wird.

Verhalten des Giftes gegen Alkali.

Versetzt man 2 ccm Ultrafiltrat mit 0,05 ccm 10%iger Sodalösung, so daß eine 0,25%ige Lösung entsteht, und erwärmt man diese alkalische Lösung 1 Stunde lang bei 38° im Wasserbade, so beobachtet man, daß eine geringfügige Abschwächung des Botulinustoxins eintritt. Die Inkubation wird um etwa 24 Stunden verlängert. Ein Frosch, der mit 1 ccm der alkalischen Lösung injiziert worden war, starb nach 9 Tagen.

Nun wurden Versuche mit Ätznatron unternommen. Je 2 ccm Ultrafiltrat wurden mit 0,1, 0,2, 0,3, 0,5 und 0,8 ccm Normalnatronlauge versetzt, so daß also 0,19%ige bzw. 0,36%ige, 0,52%ige, 0,8%ige, 1,1%ige alkalische Lösungen entstanden. Durch den Zusatz von Alkali war in allen Proben eine flockige Fällung entstanden. Nach 18stündigem Stehen wurden die stark nach Aminen riechenden Flüssigkeiten genau mit $^1/_2$ normaler Salzsäure, also dem doppelten Volumen der zugegebenen Normalnatronlauge neutralisiert und von den verschiedenen Proben je 1 ccm Fröschen injiziert. Die Versuche ergaben, daß bereits bei einer Konzentration von 0,8% eine Zerstörung des Giftes eintritt.

Daraus geht hervor, daß das Gift gegen Alkali äußerst empfindlich ist.

Das Verhalten des Giftes gegen Säure.

Gibt man zu 2 ccm Ultrafiltrat 1 ccm n/10 Salzsäure, so resultiert eine 0,12%ige salzsaure Lösung, die etwa der Konzentration im Magensaft entspricht. Diese Mischung wurde 1 Stunde lang bei 38° im Wasserbade erwärmt. Gibt man 1 ccm von dieser Flüssigkeit einem Frosche subkutan, so zeigt er die typischen Vergiftungssymptome des Botulinustoxins. Der Frosch ging nach 11 Tagen zugrunde.

Je 1 ccm des Ultrafiltrates, das an einem Vergleichsfrosche geprüft worden war, wurde mit je 1 ccm n/10, n/5, 1/2 n, die letzte Probe mit 2 ccm n/HCl versetzt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sofort nach Säurezusatz tritt geringe Trübung (Eiweißfällung) ein. Diese Trübung nimmt mit der Konzentration der Säure zu. Ein Teil der Proben wurde nach Neutralisation mit Soda unfiltriert, ein anderer Teil nach Filtration Fröschen injiziert.

Die beiden hohen, zuletzt aufgeführten Konzentrationen mit n/HCl hatten das Gift vollkommen zerstört; selbst nach 2 Monaten waren an Fröschen keinerlei Vergiftungssymptome festzustellen. Im Versuche, bei welchem n/2 HCl verwendet worden war, traten die ersten Vergiftungserscheinungen am Frosche erst nach 14 Tagen auf, ein Beweis dafür, daß bei dieser Konzentration bereits eine starke Ab-

	Gewicht in g	Giftmenge	Tag	Inkubation	Bemerkungen
Rana temporaria	36	1 ccm Ultrafiltrat + 2 ccm n/HCl filtriert	19. I. 1921	keine Vergiftungssymptome	völlige Entgiftung
Rana temporaria	38	1 ccm Ultrafiltrat + 2 ccm n/HCl filtriert	19. I. 1921	keine Vergiftungssymptome	völlige Entgiftung
Rana temporaria	45	1 ccm Ultrafiltrat + 1 ccm n/HCl	24. I. 1921	keine Vergiftungssymptome	völlige Entgiftung
Rana temporaria	62	1 ccm Ultrafiltrat + 1 ccm n/2 HCl	24. I. 1921	7. II. 1921, also 14 Tage	Abschwächung
Rana temporaria	20	1 ccm Ultrafiltrat + 1 ccm n/5 HCl	7. II. 1921	8. II. 1921, also 21—22 Stunden	—
Rana temporaria	21	1 ccm Ultrafiltrat + 1 ccm n/10 HCl	7. II. 1921	8. II. 1921, also 20 Stunden	—
Rana temporaria (Vergleichsfrosch)	33	1 ccm Toxin	17. I. 1921	18. I. 1921, etwa 24 Stunden	—

schwächung des Giftes eintritt. Bei den niedrigeren folgenden Säurekonzentrationen betrug die Inkubation etwa wie bei unverändertem Botulinusgift 20—22 Stunden.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Grenze der Säurewirkung bei der Konzentration n/4 HCl liegt. Die Konzentration der Salzsäure, bei der noch eine abschwächende Wirkung auf das Gift erzielt werden kann, beträgt rund 0,91 %.

Es zeigte sich also, daß das Toxin auch durch Säuren abgeschwächt wird.

Aus den Versuchen ergibt sich keine Bestätigung früherer Angaben, daß das Botulinustoxin gegen Säuren viel beständiger ist als gegen Alkali.

Verhalten gegen Verdauungsfermente.

a) Verdauung mit Pepsinsalzsäure.

4 ccm Ultrafiltrat wurden mit 1 ccm einer salzsauren Lösung von Pepsin, aus Kälbermagen gewonnen, welche vorher auf Wirksamkeit geprüft worden war, versetzt. Das Gemisch zeigte schwache Trübung und wurde 4 Stunden lang bei 38° im Brutschrank gelassen. 1 ccm dieser Lösung bewirkte, einem Frosche injiziert, bereits am nächsten Tage (nach etwa 30 Stunden) die ersten Botulinusvergiftungserscheinungen. Das Tier starb nach 11 Tagen.

b) Verdauung mit Trypsin in alkalischer Lösung.

4 ccm Ultrafiltrat wurden mit 0,1 ccm 10 %iger Sodalösung und 0,03 g Trypsin versetzt, gut durchgeschüttelt und ebenfalls 4 Stunden in den Brutschrank gestellt. Das Gift scheint durch diese alkalische Verdauung, wenn überhaupt, so doch nur eine äußerst geringe Abschwächung erfahren zu haben. Die bekannten Vergiftungserscheinungen traten hier nach Injektion von 1 ccm der Lösung vielleicht um 12 Stunden später ein.

Aus diesen beiden Versuchen, die der Magenverdauung und bis zu einem gewissen Grade auch der Darmverdauung entsprechen, geht hervor, daß die genannten Verdauungsfermente keinen schädigenden Einfluß auf das Botulinustoxin ausüben. Das Gift besitzt also eine erhebliche Beständigkeit gegen chemische Eingriffe. Dieses Ergebnis ist sehr interessant und von praktischer Wichtigkeit. Es stimmt auch mit den Beobachtungen in der klinischen Praxis überein, erfolgt doch die Aufnahme des Botulinustoxins aus zersetztem Fleisch usw. ausschließlich nur durch den Verdauungstraktus.

Isolierungsversuch des Botulinustoxins durch Ausschütteln mit Äther in schwach alkalischer Lösung.

Dieser Versuch wurde in der Absicht unternommen zu prüfen, ob das Botulinustoxin auch in chemischer Hinsicht Verwandtschaft mit dem Alkaloid Atropin zeigt. Allgemein wird behauptet, daß Intoxikationen mit Botulinustoxin oft mit ähnlichen Vergiftungssymptomen einhergehen, wie sie durch Atropin hervorgerufen werden.

10 ccm Ultrafiltrat wurden durch tropfenweisen Zusatz von 10 %iger Sodalösung schwach alkalisch gemacht, dann mit je 10 ccm Äther 2 mal ausgeschüttelt. Die erhaltene ätherische Lösung wird filtriert, mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel spontan an der Luft eingedampft. Der zurückgebliebene weißliche Rückstand riecht deutlich nach Butylakohol und Buttersäure, mikroskopisch sind amorphe Massen und fettähnliche Tropfen nachweisbar. Dieser Rückstand rief, in Ringerlösung aufgenommen, am Frosche keine Vergiftungserscheinungen hervor.

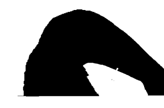
Das Botulinustoxin ist demnach in chemischer Hinsicht dem Atropin nicht vergleichbar, denn es läßt sich nach dem Alkaloidausschüttelungsverfahren nicht isolieren.

Zur weiteren Untersuchung der Bestandteile der Kulturflüssigkeit wurden einige Destillationsversuche unternommen. Sie sind als Versuche anzusehen, welche einen gewissen Aufschluß über die Stoffe geben sollten, die durch die Gärtätigkeit und den Stoffwechsel des Bacillus botulinus gebildet werden.

Destillationsversuche.

Destillation des Ultrafiltrates bei gewöhnlichem Luftdruck.

Erhitzt man das Ultrafiltrat vorsichtig in einem Fraktionierkolben, so gehen bereits bei etwa 45° die ersten Anteile über. Es sind in der Flüssigkeit anscheinend nur noch minimale Spuren von Schwefelwasserstoff vorhanden, denn Bleiazetatpapier wird nach längerem Verweilen in der Dampfatmosphäre nur schwach gelblichbraun verfärbt. Es gehen zunächst stark riechende Stoffe über. Das Thermometer steigt stetig und langsam auf 70, dann auf 80°, hier tritt starkes Schäumen der Flüssigkeit ein. Die Temperatur steigt weiter auf 90° und bleibt schließlich auf 99° stehen. Da nach einiger Zeit alkalisch reagierende Stoffe übergingen, wurde die Destillation unterbrochen. Nun wurde der Kolbeninhalt mit Weinsäure angesäuert und weiter destilliert. Bei 99° geht eine stark sauer reagierende Flüssigkeit über. Der Stillstand der Quecksilbersäule deutet



darauf hin, daß eine bestimmte chemische Verbindung übergeht, die saure Eigenschaften besitzt und mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Hierüber wird unten ausführlicher berichtet.

Destillation der nicht vorbehandelten Bakteriennährbouillon.

1250 ccm der bei den oben geschilderten Kulturversuchen gewonnenen, schwach sauer reagierenden Bouillon werden über freier Flamme vorsichtig destilliert. Es entweicht in reichlichen Mengen Schwefelwasserstoff. Bei 44—46° gehen die ersten öligen Tropfen über, die Temperatur steigt langsam auf 55°, dann bis 99°, wo sie stehen bleibt. Das übergehende Destillat reagiert sauer, auf seiner Oberfläche schwimmt eine ölige Flüssigkeit, deren Dämpfe beim Einatmen stark zum Husten reizen und erdnußähnlichen Geruch besitzen. Im Kolben war zur Kontrolle der Reaktion Lackmuspapier angebracht. Beim Eintritt der alkalischen Reaktion des Destillates wurde die Destillation unterbrochen. Der Eintritt der alkalischen Reaktion ist wohl auf Zersetzung oder Dissoziation zurückzuführen.

Das erhaltene Destillat wird nun mit Kochsalz gesättigt, mit Soda schwach alkalisch gemacht und mit frisch destilliertem Äther wiederholt ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nach Trocknung mit geglühtem Natriumsulfat filtriert, sodann der Äther abdestilliert. Es bleibt eine helle ölige Flüssigkeit zurück. Erwärmt man nach Verdunsten des Äthers weiter, so gehen bei 44—45° einige Tropfen über, die Geruch nach Azetaldehyd besitzen und Aldehydreaktion geben. Die Temperatur steigt nun rasch auf 99° weiter, geht bis 108°, bleibt hier längere Zeit stehen, der Hauptanteil geht bei 115 bis 116° über. Die letzten Anteile der Destillation riechen nach Erdnüssen und nach Jasmin. Nach den Siedepunkten und dem sonstigen chemischen Verhalten bestehen die Fraktionen aus

1. normalem Butylalkohol (Siedepunkt 116°),
2. Isobutylalkohol (Siedepunkt 108°).

Der letztere von beiden riecht geistig-fuselig nach Jasmin. Die beiden Alkohole werden behufs weiterer Identifizierung durch Oxydation in die entsprechenden Säuren umgewandelt. Die genannten Alkohole lösen sich in viel Wasser teilweise auf, scheiden sich aber nach Kochsalzsättigung in öliger Form wieder aus.

Elementaranalysen.

A. Buttersäure.

I. 0,2026 g Substanz gab 0,4010 g CO_2
0,1366 » H
II. 0,1217 g Substanz gab 0,2406 » CO_2
0,0896 » H_2O

		C	H
Gefunden:	I.	54,19 %	7,54 %
	II.	54,27 »	9,00 »
Berechnet:		54,54 »	9,09 »

B. Butylalkohol.

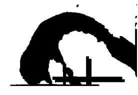
I. 0,1174 g Substanz gab 0,2757 g CO_2
0,1280 » H_2O
II. 0,2826 g Substanz gab 0,1933 » CO_2
0,0898 » H_2O

		C	H
Gefunden:	I.	64,13 %	12,3 %
	II.	64,86 »	13,5 »
Berechnet:		64,43 »	12,93 »

Destillation im Wasserdampfstrome.

Die Wasserdampfdestillation wurde hauptsächlich benützt, um den Gehalt an Säuren und Basen genauer zu bestimmen. 500 ccm Ultrafiltrat wurden zuerst auf dem Wasserbade angewärmt, dann in einem Kolben durch einen kräftigen Wasserdampfstrom der Destillation unterworfen. Das Destillat reagierte stark alkalisch und roch nach Erdnüssen und Ammoniak. Es wurden 500 ccm abdestilliert, das basische Destillat mit Normalzehntel Salzsäure neutralisiert und dann am Wasserbade zur Trockne eingedampft. 5 ccm des alkalischen Destillates verbrauchten 0,5 ccm n/10 Salzsäure bis zur Neutralisierung. So konnten im ganzen 0,32 g hygroskopische salzsaure Salze erhalten werden. Dieser Rückstand roch stark nach Trimethylamin. Zur Darstellung und zur Identifizierung wurde mit absolutem Alkohol extrahiert, die erhaltene Lösung abgekühlt, filtriert und mit Platinchlorwasserstoffsäure versetzt. Es entsteht rasch ein gelber Niederschlag. Hierbei wurde die Arbeitsmethode von P. Louis Eisenberg[1]) eingeschlagen. Der gelbe Niederschlag wurde ab-

1) P. Louis Eisenberg, Über eine Trennung des Trimethylamins von seinen Begleitern im käuflichen Trimethylaminchlorhydrat. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1880, Bd. 13, S. 1667.



gesaugt, mit absolutem Alkohol gewaschen und getrocknet. Ich erhielt 0,1 g des Trimethylaminplatin-Doppelsalzes $[[(CH_3)_3N]_2 \cdot H_2PtCl_6]$.

Unter dem Mikroskope kann man deutlich die Krystallform erkennen, es handelt sich um eine Krystallkombination von Oktaeder mit Würfel. Dieses Salz zersetzt sich bei etwa 245°.

Nachdem basische Stoffe abdestilliert waren, wurde der Rückstand im Destillierkolben mit Weinsäure angesäuert und die Wasserdampfdestillation so lange fortgesetzt, bis keine saure Flüssigkeit mehr überging. Es wurden 682 ccm saures Destillat erhalten, das mit 7,07 ccm Normalbariumhydroxyd neutralisiert wurde. Ich erhielt 1,6492 g Bariumsalze.

Zur Darstellung der freien Säuren wurde ein praktischeres Verfahren eingeschlagen: 1 l Ultrafiltrat wurde mit Phosphorsäure stark angesäuert, um auch die eventuell vorhandenen Salze oder organischen Säuren zu zerlegen und die organischen Säuren freizumachen. Dann wurden 500 ccm abdestilliert. Dieselben brauchten zur Neutralisierung 38 ccm Normalnatronlauge. Beim Eindampfen am Wasserbade blieben 4,3 g Natriumsalze zurück. Dieselben zeigen seifen- bzw. wachsähnliche Konsistenz. Um nun die freien Fettsäuren zu gewinnen, bringt man die Gesamtnatriumsalze in einen Scheidetrichter und gibt die genau berechnete Menge (berechnet auf die zugegebene Natronlauge) Phosphorsäure zu und setzt so die gesamten organischen Säuren in Freiheit. Ich benötigte 11 ccm der vorhandenen vorher titrierten Orthophosphorsäure. Dieses Verfahren wurde deswegen eingeschlagen, damit nicht ein Teil der im Destillat erhaltenen Säure durch Eindampfen und Konzentrieren verloren ging. Auf der Oberfläche des Reaktionsgemisches scheiden sich nun die freien Säuren in Form einer öligen Schicht ab. Die Phosphate läßt man einfach im Scheidetrichter abfließen, die organischen Säuren bleiben zurück. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurden dieselben der fraktionierten Destillation unterworfen. Das Thermometer stieg rasch auf 145 bis 160°, der Geruch nach Buttersäure, der Siedepunkt und sonstige Eigenschaften, ganz besonders aber die Elementaranalysen lassen keinen Zweifel an der Anwesenheit von normaler B u t t e r s ä u r e. Aus 1000 ccm Nährbouillon wurden 2 g Buttersäure, also $^1/_{10}$ des verwendeten Traubenzuckergewichtes gewonnen.

Schon bei den eingangs beschriebenen Botulinusepidemien wurde von allen Autoren auf den ranzigen Geruch der verdorbenen, zersetzten Nahrungsmittel, wie Schinken und Bohnen hingewiesen. Es ist also gelungen, Buttersäure chemisch rein aus Botulinuskulturen zu isolieren. Durch die chemische Isolierung der Buttersäure ist also

der exakte Nachweis erbracht, daß der Geruch wirklich auf diese Säure zurückzuführen ist.

Wir haben gesehen, daß der Bacillus botulinus nicht nur Buttersäure, sondern auch normalen und Isobutylalkohol bildet, neben Gasen wie Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Wasserstoff und Methan. Es ist bekannt, daß noch verschiedene Bakterien Gärung unter Bildung ähnlicher Produkte veranlassen. So ist dies auch vom Granulobacter butylicum und vom Bacillus orthobutylicus bekannt geworden. Der erste ist nach den Mitteilungen Beijerinks als Butylalkoholbildner anzusehen. Grimbert[1]) hat sowohl die Gasproduktion als auch die übrigen Stoffe, die durch Gärung gebildet werden, näher untersucht) Er fand, daß von dem in der Nährlösung zersetzten Zucker (Glykose. nach 20 Tagen in pro Mille gebildet werden:

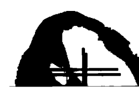
316 ‰ Butylalkohol
20 » Buttersäure
40 » Essigsäure.

Bei einem Versuche, die durch den Botulinus entwickelten Gase näher zu analysieren, wurden dieselben in einer Eudiometerröhre bei Zimmertemperatur über Wasser aufgefangen. Nach 21 Tagen wurden aus 1 l Nährlösung 74 ccm Gas erhalten. In dieser Menge waren 47%, also mehr wie die Hälfte, Kohlensäure. Die anderen Gase wurden nicht quantitativ analysiert. Es hat sich gezeigt, daß der Bacillus botulinus den in den Nährlösungen vorhandenen, gesamten Traubenzucker quantitativ aufspaltet. Nach der Vergärung reagieren die Nährlösungen nicht mehr mit Kupfer in alkalischer Lösung, reduzieren also nicht mehr. Wenngleich sicherlich die Gärungsprozesse aus einer langen Reihe von einzelnen Reaktionen bestehen, ist doch der Versuch berechtigt, über den Gesamtverlauf eine chemische Vorstellung zu gewinnen. Die chemische Reaktion und Zersetzung des Traubenzuckers dürfte sich darnach wohl nach folgender Bruttoformelgleichung abspielen; denn es werden in der Hauptsache aus dem Traubenzucker Butylalkohole, Buttersäure und Kohlensäure neben Wasserstoff gebildet:

$$2C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + C_4H_{10}O + 4CO_2 + 2H_2 + H_2O.$$

Nach dieser Gleichung errechnet man 2,6 g Buttersäure und 5 g Butylalkohol aus 20 g Traubenzucker. Es konnten 2 g Buttersäure und 2,5 g Alkohole isoliert werden.

1) Kruse. Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910, S. 368.



Dialyseversuche.

Wir haben in einem der letzten Kapitel, S. 240, anläßlich des Dyalyseversuchs bereits festgestellt, daß das Toxin nach Fällung mit Ammoniumsulfat und anschließender Dialyse aus der Innenflüssigkeit vollkommen verschwunden war und also die Membran passiert haben mußte. Es wurden nun noch weitere Versuche unternommen. Zunächst wurde ein Pergamentfilter verwendet. Das Toxin ging innerhalb 40 Stunden durch diese Membran hindurch. Das Außendialysat zeigte keine Biuretreaktion, war aber im Tierversuch stark wirksam. Ein Frosch, dem eine Probe davon injiziert wurde, war nach 2 Tagen schwer vergiftet und gelähmt.

Um aber ganz sicher zu gehen, wurden verschiedene, selbsthergestellte 5—6 cm lange Kollodiumschläuche von der Form und Größe einer kurzen Reagenzglaskuppe hergestellt, die auf ihre absolute Dichtigkeit wiederholt geprüft worden waren. Auch durch diese Kollodiumschläuche ging das Gift durch.

2 ccm Ultrafiltrat wurden in einem solchen Kollodiumschlauch gegen 5 ccm destilliertes Wasser dialysiert; 4 ccm von dem Außendialysat erzeugten am Frosche nach 2 Tagen die bekannten Lähmungserscheinungen. Hier ließ sich die auffallende Beobachtung machen, daß bei mehreren Versuchen Frösche, relativ rasch, meist nach 3 bis 5 Tagen, zugrunde gingen. Aus den Versuchen ergibt sich: Das Gift diffundiert verhältnismäßig leicht durch Membranen. Wie es scheint, wird dasselbe durch die Dialyse wirksamer.

Diese Befunde sind von besonderem Interesse, auch wegen des Vergiftungsmodus. Sie erklären, warum das Botulinustoxin im Gegensatz zu den meisten anderen Bakterientoxinen vom Magendarmkanal aus so leicht Vergiftungen hervorruft.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Über die Stellung des Botulinustoxins zu anderen Bakterientoxinen und Giften.

Vergleich zwischen Botulinustoxin und Kurare.

Die äußeren Vergiftungserscheinungen, die am Frosche durch das Botulinustoxin hervorgerufen werden, deuten auf eine gewisse Ähnlichkeit mit dem amerikanischen Pfeilgift Kurare. Es ist deswegen von Interesse, einen Vergleich zwischen diesen beiden Giften anzustellen.

Vom Kurare ist bekannt, daß es durch die Säure des Magensaftes[1]) geschädigt wird. Weiterhin soll durch den Pfortaderkreislauf in der Leber eine weitgehende Entgiftung des kurarehaltigen Blutes stattfinden[2]). Mit Pfeilgift versetztes Fleisch kann ohne Schaden gegessen werden[3]). Man hat angenommen, daß das Kurare im Magendarmkanal sehr langsam aufgenommen und sehr rasch wieder durch die Niere ausgeschieden wird, bzw. daß die Ausscheidung viel rascher wie die Resorption vor sich geht. Unterbindet man aber die Nierengefäße, so tritt rasch eine Kurarevergiftung ein.

Ganz anders dagegen scheinen die Verhältnisse beim Botulinustoxin zu liegen. Dasselbe wird durch die fermentativen Spaltungen der Verdauungssäfte nicht oder nur wenig beeinflußt. Es bleibt, wie aus Tierversuchen und aus Vergiftungen am Menschen hervorgeht, wirksam.

Von der Kurarevergiftung wissen wir, daß durch Ausschaltung der motorischen Nerven bereits nach kurzer Zeit die gesamte quergestreifte Muskulatur sowie die Atemmuskulatur gelähmt wird, so daß es zum Respirationsstillstand kommt. Dasselbe sehen wir am Frosch beim Botulinustoxin, nur ist hier die Inkubationszeit, bis die Wirkung eintritt, ganz erheblich, ja um Tage und Wochen verlängert. Während der Kaltblüter, speziell der Frosch, infolge seiner eigenartigen Atmungsverhältnisse noch weiterleben kann, geht der Warmblüter rasch zugrunde. Durch Kurarevergiftung bleiben Herz und Gefäße so gut wie unbeeinflußt. Erst große Gaben setzen den Blutdruck herab, es kommt zur Gefäßlähmung und infolge Vaguslähmung eventuell zu Herzbeschleunigung. Die glatte Muskulatur wird nicht beeinträchtigt[4]), die Darmperistaltik bleibt normal.

Auch das Botulinustoxin übt eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Gefäß- und Herzwirkung aus. Gewisse Gefäßbezirke, besonders diejenigen in der Abdominalgegend, werden durch das Gift erweitert und der Herzschlag wird ganz erheblich verlangsamt. Der Darm war bei den meisten Fröschen, die an der Vergiftung durch Botulinustoxin verendeten, mit blutig gefärbtem Schleim gefüllt. Eine Wirkung des Giftes auf den Sympathicus und Parasympathicus ist unverkennbar.

Was nun den Angriffspunkt des Kurare anlangt, so ist die Vergiftung der motorischen Endplatten mit Sicherheit erwiesen. Hier

1) N. Zuntz, Pflügers Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 49, S. 437.

2) Polimanti. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 17.

3) Humboldt, Reisen in den äquinoktialen Gegenden Amerikas 1799—1805 1860, Bd. 4, S. 80.

4) Bidder. Arch. f. Anat. u. Phys. 1865, S. 337.

ist also eine besondere Affinität zum Kurare vorhanden. Dagegen können wir vom Botulinustoxin noch nicht mit solcher Klarheit Angaben über den Angriffspunkt machen. Aus den pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Tieren hat sich ergeben, daß schon nach kurzer Zeit die motorischen Ganglienzellen in den Rückenmarksvorderhörnern affiziert werden. Im Verlaufe unserer Untersuchungen konnte beobachtet werden, daß trotz vollkommener Bewegungslosigkeit der Tiere die Nerven bei elektrischer Reizung doch noch einige Tage erregbar bleiben. Allmählich ist jedoch die Reizung durch faradische Ströme ohne Erfolg. Wie beim Kurare bleibt aber dann der Muskel bei direkter Reizung noch erregbar. Selbst nach Wochen und Monaten tritt jedoch keine Muskelatrophie und keine Entartungsreaktion des Muskels ein. In einem Falle blieb die Muskulatur mit galvanischen Strömen von 0,5—1 Milliampère noch nach 3 Monaten gut erregbar, die Muskulatur antwortet auf elektrischen Reiz durch eine prompte Zuckung.

Das Kurare wird durch den Harn vergifteter Tiere in der Niere wieder ausgeschieden. So kann es also zu einer vollkommenen Entgiftung und einer Restitution der Nervenfunktion kommen. Ganz anders aber liegen die Verhältnisse wieder beim Botulinustoxin. Während auch hier das Gift durch die Niere ausgeschieden wird, kommt es fast nie mehr zu einer Erholung und Wiederherstellung der Nervenfunktion. Katzen, Meerschweinchen und Mäuse sterben infolge der Lähmung von motorischen Nerven, die die Atmungsmuskulatur versorgen. Am Menschen konnte bei leichteren Graden von Botulismus beobachtet werden, daß Lähmungen wochen- und monatelang dauern können. Das Gift hat in den motorischen Ganglienzellen des Zentralnervensystems schwere Veränderungen gesetzt, die nur ausnahmsweise behoben werden können. An Fröschen trat nach meinen Versuchen bei einer Beobachtungsdauer von 5 Monaten keine Besserung der Lähmungszustände ein. Beim amerikanischen Pfeilgift wird die Nervenvergiftung regionär verhindert, wenn man die Arteria iliaca abbindet, das Botulinustoxin dagegen setzt trotz Abbindung des genannten Gefäßes die schwerste Vergiftung im Bereiche des Ischiadicus. Das Gift dürfte also wohl zentral im Rückenmarksgrau angreifen, später möglicherweise aber auch, dem Kurare ähnlich, an den motorischen Endplatten.

Vergleich zwischen Botulinustoxin und Tetanustoxin.

Der Bacillus botulinus und der Bacillus tetani sind exquisite Anaerobier. Sie sind für den tierischen und menschlichen Organismus

so gefährlich, weil sie beide Ektotoxine erzeugen, die vom Zentralnervensystem gebunden werden. Die Eingangspforte in den Organismus ist für den Botulinus nur der Magendarmkanal, dagegen für den Tetanusbazillus bei der gewöhnlichen im Leben vorkommenden Vergiftung eine Wunde von besonderer Beschaffenheit. Spritzt man Botulinus- oder Tetanusbazillen Tieren ein, so verschwinden diese Bazillen bald. Sie werden vom Organismus unschädlich gemacht. Der Bacillus botulinus wächst bei Temperaturen über 30° sehr spärlich oder nicht mehr und geht bei Warmblütertemperaturen von 37° zugrunde. Neuerdings jedoch konnte Orr[1]) feststellen, daß einige Botulinusstämme bei 37° wachsen und Gift bilden. Der Bacillus botulinus konnte aus Organen von Warmblütern gezüchtet werden, die mit toxinfreien Sporen (Waschen, Erhitzen) gefüttert oder injiziert worden waren. Auch in defibriniertem Meerschweinchenblut, sowie in zerkleinertem Fleisch bildeten toxinfreie Botulinussporen in 30 Stunden bei 37° Toxin. Der Tetanusbazillus lebt zwar bei dieser Temperatur weiter, aber nur in einem geeigneten Substrat, wenn eine besonders beschaffene, möglichst zerrissene, zerfetzte Wunde vorhanden ist. Die Inkubationszeit beim Botulinusbazillus ist meist 2—4 Tage, beim Tetanus dagegen kann sie 2 Tage bis Monate betragen.

Die beiden Toxine haben ihren Angriffspunkt am Zentralnervensystem. Nach den vorhandenen pathologisch-anatomischen Untersuchungen setzen beide Gifte makroskopisch sichtbare Veränderungen. Das Botulinustoxin verursacht am Gefäßsystem Hyperämie des Magendarmkanals, eventuell auch der Leber und der Milz, Hyperämie der Hirnhäute, sowie geringfügige Blutungen im Gehirn und Rückenmark. Auch das Tetanustoxin kann makroskopische Veränderungen wie Hyperämie, Ekchymosen und eventuell Lungenödem verursachen. Das Botulinustoxin bewirkt erkennbare Schwellung, Zerfall der Nißlschen Körperchen, Schwellung des zentralen Teiles von Neuriten und von Markscheiden, Veränderung der Form und der Struktur der motorischen Ganglienzellen, im Endstadium sogar Kernzerfall. Am Froschrückenmark konnte ich in Gemeinschaft mit Herrn Kaupe im großen und ganzen die gleichen Befunde erheben. Goldscheider und Flatau haben auch bei Tetanus Vergrößerung der Nißlschen Körperchen festgestellt.

Bei beiden Intoxikationen bleibt das Bewußtsein bis zum Tode erhalten, Fieber kann bei beiden vollkommen fehlen.

---

1) P. F. Orr, The pathogenicity of Bac. botul. Dep. of prev. med. and hyg. Harv. univ. med. school, Boston. Journ. of infect. dis. 1922, Bd. 30, Nr. 1, S. 118—127.

Die Wirkungen am Zentralnervensystem, speziell am Rückenmarke, stehen sich bei beiden Giften scheinbar diametral gegenüber. Das tetanusvergiftete Tier ist vollkommen starr, im Tetanus fühlt es sich bretthart an, die Gesamtmuskulatur ist ad maximum kontrahiert und zwar überwiegt die Streckmuskulatur. Beim botulinusvergifteten Tiere sehen wir dagegen vollkommene Schlaffheit der Muskulatur, sie fühlt sich weich, fast gallertig an. Der Muskeltonus scheint fast vollkommen verschwunden zu sein.

Auch das Botulinustoxin hat eine exquisite Affinität zum Zentralnervensystem. Durch das Toxin tritt aber hier eine motorische Lähmung ein, der Muskeltonus schwindet, die Tiere können auf starke Schmerzreize hin keine Bewegungen mehr ausführen. Nachdem nach Unterbindung der Arteria iliaca am Beine des Frosches eine vollkommene Lähmung der Extremität, wenn auch erst nach mehreren Tagen, herbeigeführt wird, so ist man wohl zu der Annahme berechtigt, daß das Gift in den motorischen Ganglienzellen der Rückenmarksvorderhörner angreift. Trotz der Lähmung tritt immer noch etwa 4 bis 6 Tage lang auf elektrische, täglich gesteigerte Reizung des Nervus ischiadicus Muskelreaktion ein. Die weitere Folge der Vergiftung ist, daß der Muskel allmählich auf indirektem Wege unerregbar wird, aber wochen- und monatelang galvanisch und faradisch erregbar bleibt. Die Muskelentartung tritt also gar nicht oder erst nach Monaten ein, denn der Muskel antwortet auf schwache galvanische Ströme von 0,5—1 Milliampère mit einer prompten Zuckung. Der längere Zeit vergiftete, ausgeschnittene Gastrocnemicus verhält sich bei direkter Reizung wie ein normaler Muskel.

Aus den Forschungen von H. H. Meyer und Ransom geht mit Sicherheit hervor, daß das Tetanustoxin mit dem Protoplasmastrom im Neuron zentripetalwärts weiter wandert und erst in der Ganglienzelle die schweren Vergiftungserscheinungen hervorruft. Das Gift wandert gleichmäßig sowohl in den sensiblen wie in den motorischen Teilen des Reflexapparates.

Wir können und müssen auch beim Botulinustoxin an eine analoge Giftwanderung in den Neuronen denken. Möglicherweise wird dieses Toxin durch den Blutstrom an die Ganglienzellen gebracht, wo Veränderungen im Chemismus der Zellen veranlaßt werden. Entweder wandert das Gift selbst oder aber werden Abbauprodukte der Zelle im Neuriten zentrifugalwärts durch die Nervenbahn weiterbewegt. So könnte es sein, daß sekundär eine ähnliche Lähmung der motorischen Endplatten wie beim Kurare gesetzt wird. Diese Annahme wird durch die Beobachtung, daß die indirekte Erregbarkeit des

Muskels langsam und allmählich erlischt, ferner durch die direkte Erregbarkeit der Muskeln auch nach wochen- oder monatelanger Vergiftung, durch das Fehlen der Entartungsreaktion, noch gestützt.

Obwohl das Botulinustoxin durch die Niere ausgeschieden wird, sehen wir in der Regel keine Erholung der Tiere. Es ist also eine Dauerschädigung der Nervenzellen eingetreten. Im Gegensatz hierzu kennen wir beim Tetanustoxin keine Ausscheidung. Es ist bis jetzt nicht gelungen, das Gift in Speichel, Galle, sonstigen Sekreten oder Exkreten nachzuweisen; trotzdem ist beim Tetanus unter Umständen, besonders am Frosche, eine Erholung möglich.

Der Tetanusbazillus findet sich sehr häufig oder fast immer in den Fäzes von Menschen und Tieren. Das von ihm gebildete Gift muß also entweder gleich durch die Verdauungssekrete zerstört werden, oder aber das Darmepithel ist undurchlässig für Tetanustoxin.

Die Todesursache ist bei beiden Toxinen Respirationsstillstand.

Beide Gifte sind gegen chemische Agentien, Säuren, besonders aber Alkalien sehr empfindlich, werden rasch zerstört. Das Tetanustoxin ist gegen höhere Temperatur etwas beständiger als das Botulinustoxin. Besonders interessant und wichtig ist, daß Frösche gegen Botulinusgift empfindlich sind, daß dagegen eine Empfindlichkeit gegen Tetanustoxin erst eintritt, wenn man diese Tiere langsam auf die Temperatur des Säugetieres bringt. Der Bacillus botulinus bildet nach meinen Untersuchungen neben Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Wasserstoff, Butylalkohol, Buttersäure und Trimethylamin, auch der Tetanusbazillus soll Kohlenwasserstoff und Kohlensäure, daneben noch flüchtige Substanzen, angeblich Fettsäuren, bilden.

Es ist bekannt, daß der Tetanusbazillus auch eine hämolytische Substanz, das sogenannte »Tetanolysin« bildet, während der Botulinusbazillus keine hämolytisch wirkenden Stoffe erzeugt.

Klinik der Wurstvergiftung.

Das Botulinustoxin ist ein Gift, welches eine gewisse Analogie sowohl einerseits mit dem Kurare als auch andererseits mit dem Tetanustoxin zeigt. Das Gift wird durch den Verdauungskanal aufgenommen, gelangt dann an das Zentralnervensystem und wird dort gebunden. Die Nervensubstanz scheint eine ganz besondere, spezifische Affinität zu diesem Toxine zu haben, denn Gehirnbrei bindet mehr Toxin als andere Gewebsarten.

Die klinischen Erscheinungen, vor allen Dingen die inneren und äußeren Lähmungserscheinungen am Auge, sind ohne weiteres auf

die beschriebene Affinität des Giftes zu den motorischen Kernen im Gehirn und deren Schädigung zurückzuführen. Dasselbe gilt für die Lähmungen des Ösophagus, die Schluckbeschwerden, die häufig beobachtete Schluckunmöglichkeit, die Lähmung der Zunge und Sprache. Justinus Kerner beschreibt besonders ausführlich die Beschwerden beim Urinlassen. Der Bauch der Patienten soll stark angeschwollen und aufgetrieben sein. Die Entleerung des Urins erfolgt nur äußerst schwer. Im Bett kann der Harn überhaupt nicht abgelassen werden. Nur wenn der Patient von anderen Personen unterstützt außerhalb des Bettes einigermaßen aufrecht stehen kann, entleert sich etwas Harn, aber nur sehr wenig. Diese Entleerung kann durch Husten nur wenig unterstützt und gefördert werden. Die Bauchpresse kann infolge der Muskelschwäche, infolge ungenügender oder gar unmöglicher Innervation nicht genügend in Aktion versetzt werden. Wenn wir uns vorstellen, daß die Harnblase sich nicht oder nur äußerst mangelhaft entleeren kann, so wird es allmählich zu einer erheblichen Ansammlung von Urin in diesem Reservoir kommen. Dadurch steigt der Druck im Innern immer mehr, denn ein Zurückfließen durch die Ureteren gegen die Niere ist ja unmöglich. Je mehr der Druck zunimmt, desto schwerer erfolgt die Entleerung. Die willkürliche Muskulatur am Ausgang der Blase kann ja nicht mehr von der Großhirnrinde beeinflußt werden, da die motorischen Leitungsbahnen unterbrochen sind. Die Ableitung des Urines kann also nur künstlich durch den Katheter ermöglicht werden. Diese Harnverhaltung erinnert sehr an Querschnittserkrankung des Rückenmarkes, an Myelitis, Rückenmarkskompression, endlich an Tabes und multiple Sklerose. Auch hierbei müssen die Kranken oft abnorm lange pressen, bis die Harnentleerung beginnt. Auch bei tiefer Bewußtlosigkeit, wenn der Reiz der gefüllten Blase nicht mehr wahrgenommen werden kann, findet sich die Überfüllung der Blase. Bekanntlich liegen die Zentren für die Blasenentleerung nicht im Rückenmark, sondern in den sympathischen Ganglien. Die Rami communicantes, die aus dem Lenden- und aus dem Sakralmarke kommen, treten mit diesen Ganglien in Verbindung. Die in Frage kommenden Nervenbahnen laufen also vom Gehirn durch das ganze Rückenmark bis zur Cauda equina und treten von dort aus. Nachdem diese Bahn durch das Botulinustoxin unterbrochen wird, wird die willkürliche Harnentleerung unmöglich. Es kommt zur Ischuria paradoxa. Man muß aber auch an eine krankhafte Beeinflussung des Detrusor, also an eine gestörte Innervierung der glatten Muskulatur denken, die ja vom sympathischen Nervensystem versorgt wird.

Diese Überfüllung der Blase kann unter Umständen von Einfluß auf die mechanischen Verhältnisse in der Bauchhöhle und ebenso in der Brusthöhle sein, durch Verdrängung und Verlagerung der Organe. Kreislauf und Atmung können beeinflußt werden.

Das enorme Durstgefühl, die Polydipsie, über die die botulinuskranken Patienten so häufig klagen, muß auf die geringe Wasseraufnahme infolge der Schluckbeschwerden, die von der mangelhaft funktionierenden, vielleicht häufig völlig gelähmten Schluckmuskulatur bedingt sind, zurückgeführt werden. Dabei spielt zweifellos auch die gestörte Drüsensekretion eine Rolle. Die hartnäckige Verstopfung findet wohl in einer pathologischen Beeinflussung des vegetativen Nervensystems eine ungezwungene Erklärung.

Die Wirkung des Toxins besteht in der kurareähnlichen Lähmung mit Unterbrechung bzw. Hemmung der motorischen Teile des Reflexapparates. Das erklärt auch die allgemeine Muskelschwäche der botulinuskranken Menschen und Tiere, sowie die hochgradige Dyspnoe und die Todesursache, die wohl einzig und allein auf einer Lähmung der die Atemmuskulatur versorgenden Nerven beruht.

Sensibilitätsstörungen sind im Tierversuch nicht nachweisbar. Dieselben treten aber auch am botulinusvergifteten Menschen niemals auf. Allerdings sind in der Literatur Fälle von Kribbeln und Pelzigsein in den Fingerspitzen und Zehen beschrieben. Dieselben sind aber wohl nicht direkt durch das Gift bedingt, sondern vielmehr auf mangelhafte Blutzufuhr, also auf krankhafte Veränderung der Blutzirkulation zurückzuführen. Die pathologisch-anatomischen Befunde haben außerdem ergeben, daß eine hochgradige Erweiterung der Blutgefäße im Bauch und Hyperämie mancher Organe eintritt. Es ist also durch Versagen der nervösen Regulation eine gestörte Blutverteilung nachweisbar. Bogomolez[1]) hat an botulinusvergifteten Katzennebennieren die Zeichen erhöhter sekretorischer Tätigkeit gefunden und hat dieselben als »Selbstschutz« gegen die immer mehr nachlassende Herztätigkeit aufgefaßt. In den Rindenzellen fand sich starke Vermehrung der Lipoide; diese Lipoide sollen eine neutralisierende Wirkung auf das Toxin haben.

Die schwache Herztätigkeit ist zum Teil wohl durch Eindickung des Blutes, durch Ödembildung, zum Teil durch schwere Schädigung des Nervensystems und veränderten Gefäßtonus erklärbar.

---

1) Bogomolez, Über die Hypersekretion der Lipoidsubstanzen durch die Rinde der Nebennieren bei experimentellem Botulismus. Zeitschr. f. Immun. Forsch. 1911, Orig.-Bd. 8, S. 35.



Auf den Sitz des Sensoriums im Gehirn scheint das Gift keinen Einfluß zu haben, denn das Bewußtsein bleibt bis zum Tode erhalten.

Die Auffassung, daß das Botulinustoxin dem Atropin hauptsächlich wegen der Augensymptome und der veränderten Drüsensekretion nahe verwandt sei, kann nicht aufrecht erhalten werden. Der Botulismus ist wohl kaum mit der Atropinvergiftung zu verwechseln. Das Krankheitsbild des Botulismus hat also durch neue Beobachtungen im Tierversuche eine gewisse Klärung erhalten.

V. Zusammenfassung der Resultate.

Das Botulinustoxin wurde zum Zwecke der weiteren Charakterisierung des Giftes und zur Bestimmung seines Angriffsortes mit pharmakologischen Methoden untersucht. Das Endziel war, das Toxin durch chemische Methoden eingehend zu studieren und, wenn möglich, zu isolieren.

Die stärkste Giftbildung des Bacillus botulinus wurde durch Bereitung einer Leberbouillon (1,5 kg auf 3,5 l Wasser) erzielt, die nach Zusatz von 100 ccm »Hottingerstammlösung« (mit Pankreas verdautes Fleisch) und 2—2,5 % Traubenzucker, sowie 0,6 % Kochsalz, auf insgesamt 4 l verdünnt wurde.

Im Gegensatz zu früheren Angaben in der Literatur haben sich wesentlich andere Anschauungen über die Wirkung des Toxins ergeben. Zum ersten Male wurde die Giftigkeit des Botulinustoxins für Kaltblüter und auch für wirbellose Tiere festgestellt.

In den Vordergrund des Vergiftungsbildes treten die motorischen und sekretorischen Störungen. Es handelt sich um ein reines Nervengift. Als besonders geeignetes Untersuchungsobjekt wurde der Frosch verwendet. An diesem Tiere ließen sich fast alle Wirkungen des Giftes studieren. Nach einer Inkubationszeit von 24—36 Stunden tritt eine rasch fortschreitende motorische Lähmung ein. Die Atmung sistiert und die Harnblase wird nicht mehr willkürlich entleert. Von ganz besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß die Frösche in diesem Zustande völliger motorischer Lähmung monatelang unter geeigneten Bedingungen leben können.

Eskulenten sind weit empfindlicher, Kröten weniger empfindlich als Temporarien.

Die Inkubationszeit ist von der Menge des applizierten Giftes und von der Temperatur abhängig. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist ziemlich groß, bei höherer Temperatur tritt die Vergiftung rascher ein.

Die Erregbarkeit des vergifteten motorischen Nerven am Frosche nimmt von Tag zu Tag mehr ab, wie sich durch Messung genau verfolgen läßt. Es werden immer stärkere Ströme zur elektrischen Erregung nötig, bis schließlich weder auf faradische noch auf galvanische starke Ströme eine Reaktion erfolgt. Am Muskel war keine Veränderung, selbst nach einer 115 Tage lang andauernden Vergiftung, nachzuweisen. Er blieb sowohl faradisch wie galvanisch erregbar und zeigte nach Ablauf von fast 4 Monaten keine Entartungsreaktion.

Es handelt sich um eine zunächst zentrale, dann periphere Vergiftung vom Typus der Kurarevergiftung. Wie es scheint, werden nach etwa 6—7 Tagen am Frosche auch die motorischen Endplatten gelähmt.

Histologische Untersuchungen am Halsmark des Frosches zeigten schwere pathologische Veränderungen der Ganglienzellen und Markscheiden.

Paramäzien sind vollkommen unempfindlich gegen das Gift, mit der Differenzierung und höheren Entwicklung des Nervensystems der Tiere schreitet die Empfindlichkeit gegen das Gift fort. Daphnien und Copepoden sind schon wesentlich empfindlicher. Regenwürmer sterben ebenso wie Fische erst bei Einwirkung höherer Konzentrationen des Giftes, wenn die genannten Tiere in gifthaltige Lösungen gebracht werden.

Ganz anders verhalten sich Regenwürmer, Schnecken und Fische, wenn man das Gift in den Hautmuskelschlauch bzw. in die Muskeln injiziert. Bei Regenwürmern und Schnecken treten Lähmungserscheinungen und erhöhte Schleimabsonderungen auf, Fische gehen ebenso wie Regenwürmer und Schnecken an Lähmungserscheinungen zugrunde. Die Fische sterben an Atmungslähmung. Eidechsen zeigen schwere Lähmungen der Extremitäten, die stetig fortschreiten, bis diese Tiere sterben.

Die von uns gewonnenen Giftlösungen waren von ungewöhnlich starker Wirkung. Dies geht aus den Versuchen an Warmblütern hervor. So starb ein Meerschweinchen schon bei Injektion von $^1/_{100000}$ ccm nach 9 Tagen, bei $^1/_{10000}$ ccm erfolgte bei anderen Tieren der Tod nach 24—30 Stunden. Auch andere Warmblüter gehen rasch an Respirationslähmung zugrunde. Dabei zeigen sich fast regelmäßig Augenlähmungserscheinungen, Hyper- und Hyposekretion gewisser Drüsen.

Die Sensibilität der Haut wird durch das Gift nicht nachweisbar beeinträchtigt.

Die Ausscheidung des Giftes erfolgt beim Frosche sehr lange Zeit durch die Niere. Mit dem Harn vergifteter Tiere lassen sich die gleichen Wirkungen erzielen wie durch das ursprüngliche Gift. Außerdem ist es in der Lymphe nachweisbar.

Die Adsorption des Giftes scheint durch Nervengewebe (Gehirnsubstanz) am besten zu erfolgen. Andere Organe sind kaum adsorptionsbereit. Auch kolloidales Eisen adsorbiert in starkem Maße und wirkt am stärksten entgiftend. Das Botulinustoxin scheint demnach negative Ladung zu besitzen.

Ein hämolytisches Gift wird durch den Bacillus botulinus nicht gebildet.

Das Gift äußert auch Wirkung auf das autonome Nervensystem und auf die Zirkulation. Daß der Nervus vagus beeinflußt wird, ergibt sich aus der Pulsverlangsamung, der Herabsetzung der Darmperistaltik und der funktionellen Schädigung des Okulomotorius. Durch Sympathikusreizung dürfte die Veränderung der Drüsensekretion, sowie die Erweiterung von Haut- und Eingeweidegefäßen bedingt sein. Der Blutdruck wird am Warmblüter bei intravenöser Injektion des Giftes gesteigert, bei der Durchströmung der Froschgefäße tritt aber Erweiterung derselben ein.

Die chemische Untersuchung ergab folgende Resultate: Durch Eindampfen im Vakuum konnte wirksames Gift in haltbarem, trockenem Zustand dargestellt werden. Durch die Ultrafiltration (Szigmondy-de Haen) gelingt es das Gift von der Hauptmenge der kolloidalen Beimengungen zu befreien. Das Toxin befindet sich teilweise im Ultrafiltrat, ein Teil bleibt aber auf dem Filter. Es erwies sich gegen Licht und Luft lange Zeit beständig. Das Toxin läßt sich durch Alkohol fällen, wird aber dabei stark abgeschwächt. Es ist im absoluten Alkohol, in Äther und in Chloroform unlöslich, ist also sicher keine Lipoidsubstanz. Das Toxin wird durch Ammoniumsulfat, Schwermetallsalze und eine Reihe von Eiweißreagentien und von Alkaloidfällungsmitteln ausgeflockt. Gegen Säuren ist das Toxin beständiger als gegen Alkalien; die Resistenz gegen freies Alkali ist sehr gering. Durch die Fermente der Verdauung wird das Gift nicht zersetzt. Dieser Befund ist wichtig für das Verständnis des Vergiftungsmechanismus bei der Einverleibung des Toxins in den Verdauungskanal. Es wird rasch durch die Darmwand resorbiert. Bei Schädigung des Epithels kann auch die Aufnahme des Bacillus botulinus durch die Darmwand erfolgen. Beim Botulismus handelt es sich aber nicht um eine Infektionskrankheit, sondern um eine Intoxikation. Daß das Gift leicht durch das Darmepithel hindurch

diffundiert, wird aus dem Befund verständlich, daß das Toxin durch Kollodiumschläuche gut dialysierbar ist.

Das Botulinustoxin besitzt eine besondere Affinität zu den Ganglienzellen. Es ist möglich, daß das Toxin in der Nervenzelle eine fermentartige Wirkung entfaltet. Vielleicht werden aus den normalen Bestandteilen der Nervenzellen giftige Abbauprodukte gebildet, die sekundär, nachdem sie mit dem Protoplasmastrom zentrifugal weiter gewandert sind, eine kurareähnliche Vergiftung an den Endigungen der motorischen Neuronen setzen.

Der Bacillus botulinus bildet in Nährlösungen gasförmige Produkte und zwar hauptsächlich Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Wasserstoff. Ferner konnte Aldehyd, zum erstenmal qualitativ in kleinen Mengen, dann Butylalkohol, Isobutylalkohol, normale Buttersäure, neben geringen Anteilen niederer Fettsäuren, endlich Ammoniak und Trimethylamin chemisch isoliert werden.



XII.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Frankfurt a. M. und der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

Untersuchungen über den Mechanismus der unspezifischen Therapie.

I. Mitteilung: Die Beinflussung des Eiweißabbaues in der Leber und Muskulatur durch unspezifische und spezifische Reize.

Von

Dr. med. **Alfred Gottschalk**, Würzburg.

(Eingegangen am 7. X. 1922.)

Der Nachweis einer Beschleunigung oder Hemmung von Partialgliedern des intermediären Stoffwechsels als Grundlage pharmakologischer Wirkungen oder zu erforschender Stoffwechselstörungen ist eine eindeutige Charakterisierung des vorliegenden Mechanismus. Während Störungen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel in diesem Sinne hinreichend bekannt sind, sind unsere Erfahrungen über Abänderungen des physiologischen Eiweißabbaues noch ziemlich spärlich. Insbesondere sind die Arbeiten auf dem Gebiete der Immunitäts- und Serumforschung, das ja in breitester Berührung mit den Eiweißkörpern des Organismus steht, über Konstatieren physiko-chemischer Zustandsänderungen von Zellprodukten (Serum) und Annahme bislang unbekannter, giftig wirkender Zwischenprodukte nicht hinausgekommen; Modifikationen des Zelleiweißstoffwechsels sind hingegen nicht gefunden worden. Es war daher von großem Interesse, als Hashimoto und Pick[1]) im Jahre 1913 den Nachweis erbrachten, daß die Leber von Meerschweinchen, die mit einer subkutanen Injektion von 0,5 ccm nativem Pferdeserum vorbehandelt waren, bei unverändertem Gesamtstickstoff eine beträchtliche Anreicherung stickstoffhaltiger Stoffe aufweist, die den genuinen Eiweißkörpern nicht angehören,

1) M. Hashimoto und E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, Hft. 2, S. 89.

sondern als Eiweißspaltprodukte angesprochen wurden; Eiweißspaltprodukte, die nicht von dem zur Vorbehandlung benutzten Eiweiß abstammen, sondern nur durch Zerfall arteigenen Lebereiweißes unter der Einwirkung der Vorbehandlung entstanden sein konnten. Auffällig blieb nur, daß diese Steigerung der Eiweißabbauprozesse in der Leber sensibilisierter Meerschweinchen, beginnend am 3. Tage, ihren Höhepunkt erst am 14.—16. Tage erreicht; denn Vaughan hatte bereits das schnelle Einsetzen der Reaktion als ein wesentliches Merkmal der unspezifischen Immunisierung angesehen, und neuerdings ist wiederholt auf prompt eintretende Veränderungen chemischer bzw. physiko-chemischer Natur als Folge parenteral zugeführter Eiweißstoffe hingewiesen worden. So hat Bieling[1]) gezeigt, daß die Agglutininkurve von Kaninchen, die mit Ruhrbazillen vorbehandelt waren, durch Nachbehandlung mit andersartigen Keimen schon am ersten Tage ansteigt und Weichbrodt[2]) hat jüngst darauf hingewiesen, daß die Bildung von Mäusegiften, die im Menschenserum unter der Einwirkung von Injektion größerer Mengen von Impfstoff entstehen, ihr Maximum zwischen 24 und 36 Stunden erreicht.

Diese Befunde gaben Veranlassung, erneut den Eiweißabbau in der Leber unter dem Einflusse parenteraler Zufuhr als wirksam bekannter Eiweißstoffe zu studieren[3]).

I. Versuchsreihe[4]).

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Isaac (Frankfurt a. M.) wurde in einer ersten Versuchsreihe die Wirkung subkutaner und intraperitonealer Injektionen von Caseosan und Bakterieneiweiß auf den Gehalt der Leber und Muskulatur an koagulablem und nichtkoagulablem Stickstoff untersucht.

Methodik.

Unter gleichen äußeren Bedingungen gehaltene Meerschweinchen beiderlei Geschlechtes im Gewichte von 250—350 g erhielten subkutane bzw. intraperitoneale Injektionen von Caseosan[5]), Typhusvakzine, Aufschwem-

1) R. Bieling, Zeitschr. f. Immun.-Forschg. u. exp. Ther. 1919, Orig.-Bd. 28, S. 246.

2) R. Weichbrodt, Monatsschr. f. Psych. u. Neurolog. 1922, Bd. 51, S. 364.

3) Vgl. hierzu R. Bieling, A. Gottschalk und S. Isaac, Klin. Wochenschrift 1922, Bd. 31, S. 1560.

4) Die I. Versuchsreihe wurde im Laboratorium der Medizinischen Universitätspoliklinik Frankfurt a. M. ausgeführt.

5) Caseosan wurde mir in den benötigten Abfüllungen in liebenswürdiger Weise von der Chemischen Fabrik Heyden, Dresden-Radebeul, zur Verfügung gestellt.

mungen von Proteus X 19, Heterovakzine, Diphterietoxin in der in den Protokollen angegebenen Menge. Nach wechselnder Stundenzahl wurden die Tiere durch Halsschnitt getötet und entblutet, die Leber unmittelbar anschließend in toto herausgeschnitten und in folgender Weise in Anlehnung an das von Pick und Hashimoto[1]) beschriebene Verfahren verarbeitet. Die körperwarme, blasse Leber wurde auf einer Glasplatte fein zerschnitten und im Mörser zu einem sirupartigen Brei gut verrieben. Eine auf Uhrschälchen abgewogene erste Portion von 1 g wurde mit Hilfe eines Glasstabes und einiger Kubikzentimeter Aqua destillata in den Verbrennungskolben übergeführt und in diesem Teile der Gesamtstickstoff nach dem Kjeldahlschen Verfahren bestimmt. Zur Ermittlung des nichtkoagulablen Stickstoffes wurden 2 g Leberbrei mittels Glasstab und 70 ccm Aqua destillata in ein Becherglas überführt, mit 1—2 Tropfen Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion sowie mit einer Messerspitze Natr. chlorat. versetzt und solange auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, bis die über dem grobflockig sich am Boden ansammelnden geronnenen Eiweiß stehende Flüssigkeit völlig klar wurde (20—25 Minuten). Alsdann wurde die Flüssigkeit mit dem Koagulum in einem graduierten Meßkölbchen auf 100 ccm aufgefüllt, filtriert und mit einigen Tropfen des Filtrates die Sulfosalizylsäureprobe auf Eiweiß angestellt. Bei negativem Ausfall wurden 50 ccm des Filtrates abpipettiert, in einen Verbrennungskolben gefüllt und nach dem Verfahren von Kjeldahl weiter verarbeitet. Wir haben ebenso wie Hashimoto und Pick mit diesem Salkowskischen Koagulationsverfahren zur Organenteiweißung bei sorgfältigem Vorgehen gut übereinstimmende Werte erhalten, wie Kontrollbestimmungen ergeben haben. Titriert wurde mit n/10 Schwefelsäure und n/10 Natronlauge unter Benutzung von Cochenille als Indikator. Kranke Lebern (Kokzidien) wurden von der Verarbeitung ausgeschlossen.

1. Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zu dem Gesamtstickstoffe der normalen Meerschweinchenleber.

Die in Tabelle 1 wiedergegebenen Versuchsprotokolle zeigen, daß zwar die absoluten Mengen des in der normalen Meerschweinchenleber enthaltenen Gesamtstickstoffes und der nichtkoagulablen stickstoffhaltigen Körper, bezogen auf das Gewicht des frischen Organbreies, nicht unerheblich schwanken; so sind die Grenzwerte für den Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei 0,245—0,376 g, für den nichtkoagulablen Stickstoff in der gleichen Organmenge 0,022—0,037 g. Hingegen ist das Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff der Leber recht konstant; es schwankt in obigen Versuchen zwischen 8,16 und 10,02 und beträgt im Mittel 9,44. Diese Verhältniszahl liegt um etwa 1,5 % höher als der Durchschnittswert für diese Größe, wie sie Hashimoto und Pick[1]) gefunden.

1) M. Hashimoto und E. P. Pick, a. a. O.

Wir möchten diese Abweichung auf den Ernährungszustand der Tiere und die Temperatur der Umgebung zurückführen.

Tabelle 1.

Versuch vom	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes [1])	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffes [1])	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zu dem Gesamtstickstoff im Leberbrei
17. X. 1921	0,322	0,031	3,22	0,31	9,62
22. X. 1921	0,266	0,026	2,66	0,26	9,77
27. X. 1921	0,296	0,025	2,96	0.25	8,44
13. XI. 1921	0,273	0,025	2,73	0,25	9.15
28. XI. 1921	0,376	0,036	3,76	0,36	9,57
3. XII. 1921	0.245	0,022	2,45	0,22	8.98
16. XII. 1921	0,306	0,030	3,06	0,30	9,80
11. I. 1922	0,369	0,037	3,69	0,37	10,02
17. I. 1922	0,336	0,032	3,36	0,32	9,52
26. I. 1922	0,284	0,027	2,84	0,27	9,50
12. II. 1922	0,301	0,029	3,01	0,29	9,63
19. II. 1922	0,331	0,032	3,31	0,32	9,66
27. II. 1922	0,294	0,024	2,94	0,24	8,16
		Durchschnitt:	3,07	0,29	9,44

2. Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zu dem Gesamtstickstoff in der Leber von mit Caseosan vorbehandelten Tieren.

In Tabelle 2 sind die Versuchsergebnisse nach intraperitonealer und subkutaner Injektion von Caseosan in wechselnden Mengen und verschieden langer Wirkungsdauer wiedergegeben.

Überblicken wir die nachstehend auszugsweise wiedergegebenen Versuchsberichte (Tabelle 2) über die mit Caseosan vorbehandelten Meerschweinchen, so fällt sogleich bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere das im Vergleich zu Tabelle 1 (zahlenmäßig) erhöhte prozentuale Verhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zu dem Gesamtstickstoff in der Leber auf; und zwar resultiert diese Steigerung auf Kosten einer Vermehrung des nichtkoagulablen Stickstoffes; der Gesamtstickstoff bleibt im Mittel nahezu unverändert. Im einzelnen ergibt sich, daß diese Steigerung des nichtkoagulablen Stickstoffes im Leberbrei ungefähr 12 Stunden nach der subkutanen oder intraperitonealen Ca-

1) Berechnet auf 10 g Feuchtgewicht des zur Analyse verwendeten Organbreies (gleich ungefähres Lebergewicht der Versuchstiere).



Tabelle 2.

Nr.	Versuch vom	Menge und Applikationsart des injizierten Caseosans	Getötet nach Stunden	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffes	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen-N zum Gesamt-N im Leberbrei
1	26. XI. 1921	0,5 ccm intrap.	3	0,281	0,027	2,81	0,27	9,60
2	25. XI. 1921	0,5 » »	8	0,304	0,028	3,04	0,28	9,21
3	3. XII. 1921	0,5 » subk.	10	0,355	0,029	3,55	0,29	8,17
4	27. I. 1922	0,5 » »	12	0,238	0,030	2,38	0,30	12,60
5	2. II. 1922	0,5 » »	12	0,329	0,042	3,29	0,42	12,76
6	20. XII. 1921	0,6 » intrap.	14	0,275	0,041	2,75	0,41	14,70
7	27. X. 1921	0,5 » »	15	0,313	0,048	3,13	0,48	15,33
8	13. II. 1922	0,5 » subk.	18	0,318	0,031	3,18	0,31	9,74
9	21. II. 1922	0,5 » »	18	0,292	0,038	2,92	0,38	13,01
10	17. X. 1921	1,0 » intrap.	22	0,317	0,045	3,17	0,45	14,19
11	16. I. 1922	0,8 » »	22	0,238	0,033	2,38	0,33	13,86
12	26. I. 1922	0,7 » subk.	24	0,247	0,034	2,47	0,34	13,76
13	3. III. 1922	0,5 » »	24	0,235	0,033	2,35	0,33	14,04
14	11. I. 1922	2 » intrap.	25	0,308	0,032	3,08	0,32	10,71
15	12. XI. 1921	0,15 » »	24	0,310	0,029	3,10	0,29	9,35
16	21. I. 1922	0,6 » »	26	0,315	0,043	3,15	0,43	13,65
17	19. II. 1922	0,5 » subk.	26	0,331	0,032	3,31	0,32	9,66
18	13. X. 1921	1,0 » intrap.	27	0,322	0,044	3,22	0,44	13,66
19	25. I. 1922	0,8 » subk.	28	0,272	0,032	2,72	0,32	11,39
20	30. I. 1922	0,5 » »	31	0,307	0,046	3,07	0,46	14,98
21	22. X. 1921	0,5 » intrap.	36	0,278	0,039	2,78	0,39	14,01
22	19. I. 1922	0,7 » »	36	0,291	0,039	2,91	0,39	13,40
23	23. I. 1922	0,7 » »	37	0,284	0,033	2,84	0,33	11,62
24	22. I. 1922	0,7 » »	40	0,303	0,032	3,03	0,32	10,56
					Durchschnitt[1]):	2,89	0,38	13,15

seosaninjektion einsetzt und in der 36. Stunde beginnt abzufallen; in etwa 18% der Fälle vermißten wir den Anstieg; worin die verminderte Reaktionsweise dieser Tiere begründet lag, entzieht sich unserer Kenntnisse. (Resorptionsverhältnisse?) Bezüglich der Konzentration des zugeführten Eiweißes ist zu sagen, daß zu geringe (0,15 ccm Caseosan) und zu hohe (2,0 ccm Caseosan) Dosierungen die Wirkung abschwächen bzw. aufheben. Für die große Mehrzahl der mit subkutaner oder intraperitonealer Caseosaninjek-

1) Nicht miteingerechnet sind die Versuche Nr. 1, 2, 3, 14, 15, 23 und 24, da der negative Ausfall dieser Versuche auf ungeeignete Dosierung des Caseosans bzw. zu früher oder später Tötung der Tiere zurückzuführen ist.

tion in geeigneter Dosierung vorbehandelten Tiere ist bei gleichbleibendem Gesamtstickstoff eine beträchtliche Vermehrung stickstoffhaltiger, den genuinen Eiweißkörpern nicht zugehörigen Stoffe charakteristisch. Während bei Normaltieren der nichtkoagulable Stickstoff in 10 g Leberbrei im Durchschnitt 0,029 g beträgt, ist der entsprechende Wert bei den vorbehandelten Tieren gleich 0,038 g. Dem Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei unvorbehandelter Meerschweinchen von 9,44 steht ein solches von 13,15 bei Caseosantieren gegenüber; im Durchschnitt nimmt also bei diesen Tieren der nichtkoagulable Stickstoff einen um 40% größeren Anteil an der Zusammensetzung des Gesamtstickstoffes als bei Normaltieren. Diese Vermehrung der Eiweißabkömmlinge in Lebern von mit artfremdem Eiweiß vorbehandelten Meerscheinchen ist der Ausdruck des Abbaues arteigener Proteine unter dem Einfluß solcher Vorbehandlung; denn die in 0,5 ccm Caseosan enthaltenen 0,006 g N könnten, selbst wenn sie insgesamt als unkoagulabel in der Leber deponiert würden, nur eine Vermehrung des unkoagulablen Stickstoffes um 2% bedingen. Eine Bestätigung dieser im Auszug auf der diesjährigen Mikrobiologentagung[1]) in Würzburg vorgetragenen Befunde hat soeben H. Freund[2]) gegeben, der von anderer Fragestellung aus ebenfalls die Eiweißabbauprozesse in der Leber unter der Einwirkung von Caseosan eingehendem Studium unterzogen hat.

Im Blute hingegen konnte niemals eine Erhöhung des Reststickstoffes gefunden werden; so betrug im Versuche Nr. 21 der Rest N zur Zeit der Entblutung nur 0,029 g; der höchste zur Beobachtung gekommene Wert war 0,047 g. Wahrscheinlich werden von den Eiweißspaltprodukten immer nur Spuren ans Blut abgegeben, die schnell durch die Niere zur Ausscheidung gelangen.

3. Verhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zu dem Gesamtstickstoff in der Muskulatur normaler und mit Caseosan vorbehandelter Meerschweinchen.

Von weiteren Geweben wurde die Muskulatur auf ihren Gehalt an stickstoffhaltigen Körpern von genuiner und nichtgenuiner Eiweißart untersucht. Die Feststellungen an normalen und mit Caseosan vorbehandelten Tieren sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

---

1) A. Gottschalk, Diskussionsbemerkung zum Vortrage Schittenhelm, Proteinkörpertherapie. Würzburg 1922.

2) H. Freund, Vortrag in der pharmakologischen Sektion der Tagung deutscher Naturforscher und Ärzte. Leipzig 1922.

Tabelle 3.

Versuch vom	Menge und Applikationsart des injizierten Caseosans	Getötet nach Stunden	Gesamtstickstoff in 10 g Muskelbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Muskelbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes vom feuchten Muskelbrei	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffes vom feuchten Muskelbrei	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Muskelbrei
17. X. 1921	nicht vorbehandelt	—	0,275	0,027	2,75	0,27	9,81
22. X. 1921	» »	—	0,288	0,025	2,88	0,25	8,68
27. X. 1921	» »	—	0,303	0,029	3,03	0,29	9,57
28. XI. 1921	» »	—	0,266	0,025	2,66	0,25	9,40
20. XII. 1921	» »	—	0,314	0,030	3,14	0,30	9,55
26. I. 1922	» »	—	0,306	0,029	3,06	0,29	9,47
				Durchschnitt:	2,92	0,275	9,41

Versuch vom	Menge und Applikationsart des injizierten Caseosans	Getötet nach Stunden	Gesamtstickstoff in 10 g Muskelbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Muskelbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes vom feuchten Muskelbrei	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffes vom feuchten Muskelbrei	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Muskelbrei
17. X. 1921	1,0 ccm intrap.	22	0,310	0,038	3,10	0,38	12,22
20. X. 1921	0,5 » »	36	0,278	0,033	2,78	0,33	11,87
27. X. 1921	0,5 » »	15	0,311	0,041	3,11	0,41	13,18
11. XI. 1921	0,5 » subk.	24	0,247	0,030	2,47	0,30	12,14
21. XI. 1921	0,5 » intrap.	24	0,291	0,034	2,91	0,34	11,68
16. I. 1922	0,8 » »	22	0,226	0,027	2,26	0,27	11,94
21. I. 1922	0,6 » »	26	0,268	0,028	2,68	0,28	10,44
21. II. 1922	0,5 » subk.	18	0,293	0,037	2,93	0,37	12,63
				Durchschnitt:	2,78	0,335	12,05

Auch an der Zusammensetzung des Gesamtstickstoffes der Muskulatur caseosanbehandelter Meerschweinchen ist nach obigen Befunden die nichtkoagulable Fraktion zu einem höheren Prozentsatze beteiligt als bei normalen Tieren. Der Durchschnittswert für das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Muskelbrei von mit Caseosan gespritzten Tieren liegt etwa um 28% höher als der normaler Meerschweinchen.

Von der Untersuchung weiterer Organe auf ihren Gehalt auf Eiweiß und dessen Abbauprodrukte haben wir Abstand genommen, da nach den Befunden von Hashimoto und Pick bei der Milz,

der Niere und dem Gehirn beträchtlichere Abweichungen von der Norm nicht zu erwarten waren.

4. Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff in der Leber von mit Bakterieneiweiß vorbehandelten Meerschweinchen.

Nach dem Ergebnis der mitgeteilten Caseosanversuche schien uns die weitere Untersuchung interessant, in welcher Weise sich die Zusammensetzung des Gesamtstickstoffes der Leber nach der Injektion des in höchstem Maße körperfremden Bakterieneiweißes verhielte. Die Versuche wurden in analoger Weise angestellt. Die Aufschwemmung des Proteus X 19, sowie das Diphtherietoxin, das neben dem Toxin abgetötete Diphtheriebazillen enthielt, verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. med. Bieling (Höchst a. M.). Als Kontrollen wurden einige Versuche mit physiologischer Kochsalzlösung vorausgeschickt.

Tabelle 4.

Versuch vom	Art und Menge des Injektionsstoffes. Applikationsart	Getötet nach Stunden	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffes	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei
17. I. 1922	0,8 ccm physiologische NaCl-Lösung subkutan	24	0,299	0,028	2,99	0,28	9,36
2. II. 1922	0,8 ccm Typhusvakzine subkutan	24	0,252	0,038	2,52	0,38	15,08
6. II. 1922	0,5 ccm Typhusvakzine subkutan	24	0,281	0,040	2,81	0,40	14,23
14. II. 1922	0,6 ccm Typhusvakzine subkutan	24	0,292	0,039	2,92	0.39	13.35
9. II. 1922	0,6 ccm Heterovakzine (Vakzineurin) subkut.	24	0,301	0,037	3,01	0,37	12,29
10. II. 1922	0,6 ccm Proteus X 19 Aufschwemmung subkutan	26	0,294	0,035	2,94	0,35	11,90
15. II. 1922	0,8 ccm Proteus X 19 Aufschwemmung subkutan	27	0,309	0,034	3,09	0,34	11,0
20. II. 1922	0,7 ccm Proteus X 19 Aufschwemmung subkutan	27	0,323	0,033	3,23	0,33	10,21
8. II. 1922	0,6 ccm Diphterietoxin (1:1) subkutan . . .	12 Toxintod	0,280	0,038	2,80	0,38	13,57
24. III. 1922	0,8 ccm Diphterietoxin (1:1) intrakardial. .	12	0,302	0,042	3,02	0,42	13,90

Tabelle 4 zeigt, daß 24 Stunden nach subkutaner Injektion von Bakterieneiweiß eine deutliche Vermehrung des unkoagulablen Stickstoffes im Leberbrei bei gleichbleibendem Gesamtstickstoff vorhanden ist; am größten ist der Anteil des nichtkoagulablen Stickstoffes am Gesamtstickstoff der Leber nach Applikation von Typhusvakzine und Diphterietoxin und erreicht im Durchschnitt nach Injektion von Typhusvakzine die höchsten Werte, die wir nach einmaliger Injektion körperfremden Eiweißes beobachtet haben.

5. Wirkung des Serums normaler und caseosanvorbehandelter Meerschweinchen auf den Eiweißabbau in der Leber anderer Meerschweinchen.

Wenn wir auch bei den mit Caseosan vorbehandelten Tieren 24 Stunden post injectionem niemals eine über das physiologische Maß hinausgehende Zunahme des Reststickstoffes im Blute nachweisen konnten, stellten wir doch weitere Versuche an, um mit biologischer Methodik den Nachweis wirksamer Substanzen im Serum dieser Tiere zu führen. Zu diesem Zwecke ließen wir das 24 Stunden nach Caseosaninjektion durch Halsschnitt gewonnene Blut gerinnen und injizierten von dem sich absetzenden Serum einem zweiten Meerschweinchen 0,5 ccm subkutan. Der Kontrollversuch wurde in entsprechender Weise ohne Caseosanvorbehandlung durchgeführt (Tabelle 5).

Während demnach Injektion von Normalmeerschweinchenserum das Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff in der Leber fast unbeeinträchtigt läßt, bedingt die Injektion von Serum eines erfolgreich mit Caseosan vorbehandelten Tieres eine beträchtliche Zunahme der nichtkoagulablen stickstoffhaltigen Eiweißabbauprodukte in der Leber. Durch diese Beobachtungen sind im Serum von Meerschweinchen, die mit artfremdem Eiweiß vorbehandelt sind mit dem Ergebnis, daß der nichtkoagulable Stickstoff in der Leber auf Kosten des koagulablen vermehrt ist, wirksame Stoffe nachgewiesen und zwar unter Benutzung des Eiweißabbaues in der Leber als Indikator. Ob aber diese wirksamen Serumsubstanzen identifiziert werden dürfen mit denjenigen, deren Mehrproduktion in der Leber wir oben gezeigt haben, ist ungewiß; denn hier ist an die wichtigen Untersuchungen von H. Freund[1]) zu denken, dem der Nachweis gelungen

1) H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, Hft. 3/5, S. 272.

Tabelle 5.

Versuch vom	Art und Menge des Injektionsstoffes. Applikationsart	Getötet nach Stunden	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler-N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des nichtkoagulablen-N	Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei
17.—19. I. 1922	0,5 ccm Serum eines normalen Meerschweinchens subkutan . . .	24	0,298	0,032	2,98	0,32	10,74
	0,5 ccm Caseosan subkutan	24	0,308	0,040	3,08	0,40	13,0
	0,5 ccm Serum des vorigen Caseosantieres subkutan	24	0,316	0,044	3,16	0,44	13,92
24.—26. I. 1922	0,5 ccm Serum eines normalen Meerschweinchens subkutan . . .	27	0,272	0,029	2,72	0,29	10,66
	0,5 ccm Caseosan subkutan	27	0,271	0,034	2,71	0,34	12,54
	0,5 ccm Serum des vorigen Caseosantieres subkutan	27	0,301	0,041	3,01	0,41	13,62

ist, daß im Gefolge verschiedenartiger Eingriffe, unter anderem auch nach Caseosaninjektionen, im Serum des Versuchstieres Stoffe auftreten, die er nach ihrem zeitlichen Erscheinen in Früh- und Spätgifte scheidet, die durch Änderung der Erregbarkeit funktionierender Elemente für physiologische Reize und ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber Giften gekennzeichnet sind und die Freund auf Produkte des Zellzerfalles, insbesondere des der Untersuchung gut zugänglichen Plättchenunterganges, zurückführt. Wir möchten uns an dieser Stelle mit dem Hinweis begnügen, daß durch unsere Untersuchungen zu den bereits bekannten Orten von Zelleinschmelzung die Leber als weiteres Organ hinzutritt, die auf gewisse Reize sehr schnell mit einer Verstärkung dissimilatorischer Prozesse reagiert. Welche Bedeutung diesen Befunden für den Mechanismus der Proteinkörper- bzw. Reiztherapie zukommt und wie sie sich mit den bereits vorliegenden und anderen eigenen Stoffwechselversuchen in ein Ganzes einfügen lassen, darüber soll an anderem Orte[1]) berichtet werden.

---

1) A. Gottschalk, Umstimmung des Zellstoffwechsels als Grundlage pathologischer Reaktionen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 3, S. 109.

6. Einfluß der Milz auf den Lebereiweißstoffwechsel mit Caseosan vorbehandelter Tiere.

Die große Zahl der vorliegenden Beiträge über den wachstumhemmenden und tumorzerstörenden Einfluß der Milz auf experimentell erzeugte Tiertumoren, insbesondere dieses Organes, die klinischen Beobachtungen Eppingers über die hinsichtlich mannigfacher Verrichtungen funktionelle Zusammenjochung von Leber und Milz sowie endlich die Tierversuche von Hashimoto und Pick[1]), die die maßgebende Rolle der Milz für den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Meerschweinchen sichergestellt haben, veranlaßten uns, abschließend noch einige Versuche in dieser Richtung anzustellen. Die Milzexstirpation, nach einem von unserem Laboranten W. Lind und mir ausgearbeiteten Verfahren wurde der Caseosaninjektion 24—36 Stunden vorausgeschickt.

Methode der Milzexstirpation nach Lind-Gottschalk.

Um den bei Meerschweinchen oft in Nierennähe liegenden dorsalen Milzpol besser erreichen und dadurch die Unterbindung der beiden Milzpole regelmäßig unter Augenkontrolle vornehmen zu können, verließen wir den üblichen, häufig nicht sicher zum Ziele führenden Bauchschnitt im linken Hypochondrium. Vielmehr wurden die Tiere in Bauchlage fest aufgespannt, narkotisiert — Lokalanästhesie mittels 1 %iger Novokainlösung erwies sich als weniger zweckmäßig — und der Operationsschnitt entlang der untersten Rippe vom Quertortsatz des untersten Brustwirbels an in 2 cm Ausdehnung gelegt. Nach Durchtrennung der Muskulatur und Eröffnung des Peritoneums ist die Milz fast stets mit ihrem dorsalen Pole vorliegend und kann durch leichten Zug widerstandslos in ganzer Ausdehnung in den Bereich der Wunde hineingebracht werden. Manchmal jedoch liegt die Milz etwas höher und mehr ventralwärts; in diesen Fällen kann ohne Gefahr und Schaden für das Tier die unterste Rippe quer durchtrennt werden — etwa 7 mm von der Wirbelsäule entfernt — wodurch auch in diesen Fällen das Organ zum Zwecke der Unterbindung gut erreichbar wird. Nach sorgfältiger doppelter Unterbindung der beiden Milzpole Schluß der Wunde durch Etagennähte.

Die Anzahl der vorliegenden Versuche (vgl. Tabelle 6) ist zu gering, um bindende Schlüsse zu ziehen. Immerhin scheint es, als ob entmilzte, mit Caseosan vorbehandelte Meerschweinchen sich bezüg-

1) M. Hashimoto und E. P. Pick, a. a. O.

Tabelle 6.

Versuche an milzexstirpierten Meerschweinchen.

Versuch vom	Menge und Applikationsart des injizierten Caseosans	Getötet nach Stunden	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler-N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des unkoagulablen-N	Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei
28.—30. XI. 1921	0,5 ccm Caseosan intraperitoneal .	22	0,304	0,028	3,04	0,28	9,21
5.—7. XII. 1921	0,5 ccm Caseosan subkutan. . . .	27	0,288	0,028	2,88	0,28	9,72
12.—14. XII. 1921	0,7 ccm Caseosan subkutan. . . .	24	0,263	0,026	2,63	0,26	9,88

lich des Eiweißabbaues in der Leber wie normale, nicht gespritzte Tiere verhalten. Sollten sich diese in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hashimoto und Pick stehenden Befunde weiterhin bestätigen, so könnte in ihnen ein Hinweis darauf gelegen sein, daß der intermediäre Eiweißstoffwechsel ebenso wie der Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel sowohl nervös wie innersekretorisch reguliert wird. Ähnlich hatte ja bereits Schiff[1]) im Jahre 1868 nicht genau definierten Milzstoffen eine aktivierende Wirkung auf proteolytische Zymogene zugeschrieben.

II. Versuchsreihe[2]).

Die in der ersten Versuchsreihe gefundene Beeinflussung des intravitalen Eiweißabbaues in der Leber kurze Zeit nach einmaliger Injektion artfremden Eiweißes veranlaßten Bieling und mich, diesen Stoffwechselvorgängen auch im Zustande des anaphylaktischen Schockes nachzugehen. Zwar hatten Pick und Hashimoto[3]) bei ihren Untersuchungen an anaphylaktischen Meerschweinchen keine eindeutigen Abänderungen des Eiweißabbaues in der Leber feststellen können; aber ihre Tiere sind im akuten Schock innerhalb kürzester Zeit eingegangen, und es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß die Ausbildung dieser tiefgreifenden Umstellung im intermediären

1) M. Schiff, Gesammelte Beiträge zur Physiologie 1868, Bd. 4, S. 143.

2) Die Versuche dieser Reihe kamen im Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg zur Ausführung.

3) E. P. Pick und M. Hashimoto, Zeitschr. f. Immun.-Forschung u. exper. Therapie 1914, Org.-Bd. 21, S. 287.



Stoffwechsel sich innerhalb von Minuten vollzieht. Wir haben deshalb die im folgenden mitgeteilten Tierversuche so angelegt, daß die Meerscheinchen zwar deutlich anaphylaktisch wurden, die Dosierung und Applikationsart aber so gewählt, daß sie den Schock mindestens 24 Stunden lang überlebten.

Methodik.

Zu diesem Zwecke erhielten die Meerschweinchen eine erste subkutane Injektion von Diphtherie-Pferdeserum. Am 19. Tage erfolgten zunächst zum Zwecke der Antianaphylaktisierung im Abstande von 2 Stunden zwei subkutane Injektionen von Diphtherie-Pferdeserum und dann nach weiteren 2 Stunden die schockauslösende intrakardiale Einspritzung des gleichen Serums. Bei zwei Meerschweinchen bestand die Nachbehandlung in einer einmaligen intraperitonealen Serumgabe am 20. Tage. Nun wurden die Tiere genau beobachtet und in den ersten Stunden fortlaufend rektal gemessen. Nach 24—28 Stunden Tod durch Halsschnitt und Verarbeiten der Leber wie oben. Bezüglich der Behandlung der Kontrollen sei auf die Protokolle verwiesen.

Versuche.

12. V. 1922.

Sieben Meerschweinchen im Gewichte von 181—195 g.
Meerschweinchen 1 = unvorbehandelte Kontrolle.

$12^h 00'$ mittags. Meerschweinchen 2—7 erhalten subkutan (Bauchhaut) 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum (400fach) 1 : 100 (Aqua destillata).

30. V. 1922.

Meerschweinchen 2 = einfach vorbehandelte Kontrolle.

$9^h 00'$ a. m. Meerschweinchen 3—5 subkutane Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 100.

$11^h 00'$ a. m. Meerschweinchen 3—5 subkutane Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 25.

$1^h 00'$ p. m. Meerschweinchen 3—5 intrakardiale Injektion von 0,85 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 100.

$1^h 30'$ p. m. Deutliches Zittern der Tiere ohne eigentliche Krämpfe. Heftiges Jucken, motorische Unruhe.

		Meerschweinchen 1	Meerschweinchen 3—5
Rektaltemperatur	$1^h 30'$ p. m.:	37,5°	35°
»	$2^h 00'$ p. m.:	37,5°	35,4°
»	$3^h 00'$ p. m.:	37,5°	36,3°
»	$5^h 00'$ p. m.:	37,5°	37,4°

28 Stunden nach der letzten Seruminjektion werden die Meerschweinchen 1—5 durch Halsschnitt getötet, ihre Lebern frisch exstirpiert und wie oben verarbeitet.

31. V. 1922.

9^h 00′ a. m.: Meerschweinchen 6—7 erhalten intraperitoneal 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum (400fach) 1 : 100.

Nach 26 Stunden Tod durch Halsschnitt; Leber frisch exstirpiert.

Tabelle 7.

Tier Nr.	Art der Vorbehandlung	Getötet	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes	Prozentgehalt des unkoagulablen Stickstoffes	Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei
1	Unvorbehandelt.	Zu gleicher Zeit wie Tier 3—5	0,311	0,030	3,11	0,30	9,64
2	Vor 18 Tagen subkutane Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100.	Zu gleicher Zeit wie Tier 3—5	0,324	0,033	3,24	0,33	10,18
	Subkutane Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100. Am 19. Tage zwei subkutane Reinjektionen von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100 bzw. 1:25 und intrakardiale Injektion von 0,85 ccm Diphtherie-Pferdeserum im Abstande von je 2 Stunden.	28 Stunden nach der letzten Injektion	0,319	0.055	3,19	0,55	17,24
4	(wie oben)	28 Stunden nach der letzten Injektion	0,332	0,061	3,32	0,61	18,37
5	(wie oben)	28 Stunden nach der letzten Injektion	0,287	0,046	2,87	0,46	16,02
6	Subkutane Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100. Am 20. Tage intraperitoneale Injektion von 0,9 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100.	26 Stunden nach der letzten Injektion	0,309	0,045	3,09	0,45	14,56
7	(wie oben)	26 Stunden nach der letzten Injektion	0,296	0,047	2,96	0,47	15,87

13. VII. 1922.

Fünf Meerschweinchen im Gewichte von 212—236 g.
Meerschweinchen 1 = unvorbehandelte Kontrolle.

9^h 00′ a. m. Meerschweinchen 2—5 erhalten subkutan (Bauchhaut) 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum (400fach) 1 : 100.

31. VII. 1922.

Meerschweinchen 2 = einfach vorbehandelte Kontrolle.

10^h 30′ a. m. Meerschweinchen 3—5 subkutane Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 100.

12^h 30′ p. m. Meerschweinchen 3—5 subkutane Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 25.



2^h 30′ p. m. Meerschweinchen 3—4 intrakardiale Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 100.

2^h 40′ p. m. Meerschweinchen 5 intrakardiale Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1 : 1000.

3^h 00′ p. m. Tiere zeigen motorische Unruhe, jucken sich heftig; feinschlägiger Tremor der Körpermuskulatur.

		Meerschweinchen 2	Meerschweinchen 3—5
Rektaltemperatur	3^h 00′ p. m.:	37,5°	35,1°
»	3^h 30′ p. m.:	37,5°	35°
»	4^h 30′ p. m.:	37,5°	36,5°
»	6^h 30′ p. m.:	37,5°	37,3°

24 Stunden nach der letzten Injektion durch Halsschnitt getötet; Leber frisch exstirpiert.

Tabelle 8.

Tier Nr.	Art der Vorbehandlung	Getötet	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoakulabler-N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffes	Prozentgehalt des nichtkoakulablen Stickstoffes	Prozentverhältni des unkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff im Leberbrei
1	Unvorbehandelt.	Zu gleicher Zeit wie Tier 3–5	0,292	0,028	2,92	0,28	9,58
2	Vor 18 Tagen subkutane Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100.	Zu gleicher Zeit wie Tier 3–5	0,288	0,029	2,88	0,29	10,07
3	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100. Am 19. Tage zwei subkutane Reinjektionen von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100 bzw. 1:25 und intrakardiale Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:100 im Abstande von je 2 Stunden.	24 Stunden nach der letzten Injektion	0,305	0,052	3,05	0,52	17,05
4	(wie 3)	24 Stunden nach der letzten Injektion	0,274	0,049	2,74	0,49	17,15
5	Wie bei 3 und 4, jedoch intrakardiale Injektion von 1,0 ccm Diphtherie-Pferdeserum 1:1000.	24 Stunden nach der letzten Injektion	0,323	0,051	3,23	0,51	15,78

Die Versuche in Tabelle 7 und 8 zeigen, daß die **Steigerung der eiweißabbauenden Zellprozesse in der Leber bei solchen**

Meerschweinchen, die mit einer sensibilisierenden Injektion von Pferdeserum vorbehandelt wurden und auf dem Höhepunkt der Sensibilisierung eine winzige, nicht vorbehandelte Tiere unbeeinflußt lassende Menge Pferdeserum einverleibt erhielten, eine sehr beträchtliche ist[1]); im Durchschnitt beträgt das Prozentverhältnis des nichtkoagulablen Stickstoffes zum Gesamtstickstoff in der Leber solcher Tiere 16,5, d. h. 70% höher als in der Norm. Vorbedingung ist jedoch, daß die schockauslösende Dosis so gewählt wird, daß die Tiere überleben; denn die Ausbildung des vermehrten Eiweißzerfalles braucht Zeit. Stirbt das Tier im akuten Schock innerhalb weniger Minuten, so hat sich die Umstellung des intermediären Eiweißstoffwechsels in der Leber noch nicht vollziehen können, wie aus den negativen Versuchsergebnissen von Pick und Hashimoto[2]) hervorgeht.

Zur Frage nach dem Mechanismus des anaphylaktischen Schockes kann aus obigen Versuchen nichts Bestimmtes ausgesagt werden. Die vermehrte Produktion von Eiweißabbaustufen in der Leber unter dem Einflusse der Sensibilisierung wird man eher als Teilerscheinung des anaphylaktischen Schockes denn als seine Ursache ansehen. Immerhin weist die Mehrbildung auf die Gewebezellen — nicht auf das Blut — als die Reaktionsorte von Antigen und Antikörper im Zustande der Anaphylaxie hin[3]).

Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen spezifischen und unspezifischen Reaktionen werden durch obige Versuchsreihen weitere Beziehungen aufgedeckt. Der jeweilige Gesamtzustand der Zelle in stoffwechselphysiologischer und physiko-chemischer Hinsicht ist es, der für die Reaktion auf einen Reiz maßgebend ist. Wenn durch geeignete Vorbehandlung die Ansprechbarkeit bestimmter Zellprozesse so erhöht wird, daß geringfügige Reize nunmehr einen größeren Effekt erzielen als mittelstarke Reize bei unvorbehandelten Tieren, so ist der unspezifische Reiz zu einem spezifischen geworden. Die Konstitution der Zelle ist auch hier über das bestimmende im Zellgeschehen hinaus der Angelpunkt für richtunggebende Abläufe im Gesamtorganismus.

Weitere Schlußfolgerungen sollen erst im Rahmen noch folgender Ergebnisse gezogen werden. Es kam uns hier hauptsächlich darauf

---

1) Der N-Gehalt der gesamten injizierten Serummenge betrug bei den in obiger Weise behandelten Meerschweinchen nur 0,00109 g.

2) E. P. Pick und M. Hashimoto, a. a. O.

3) Vgl. hierzu A. Schittenhelm und W. Weichardt, Dtsche. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19.

an, an Hand einer zuverlässigen, eindeutigen Methode quantitativ nachzuweisen, in welch weitem Umfange die parenterale Zufuhr selbst geringfügiger Eiweißmengen innerhalb kurzer Zeit den intermediären Eiweißstoffwechsel normaler Tiere umstellt und daß in ihrer Reaktionsfähigkeit auf bestimmte Reize durch Vorbehandlung abgeänderte Tiere diese parenterale Proteinkörpereinverleibung in noch stärkerem Maße mit einer Steigerung zellspezifischer Prozesse beantworten[1]).

Zusammenfassung.

1. Subkutane oder intraperitoneale Injektion von Caseosan in geeigneter Dosierung bedingt bei Meerschweinchen eine in der 12. Stunde beginnende, in der 36. Stunde abklingende Steigerung der eiweißabbauenden Zellprozesse in der Leber; bei gleichbleibendem Gesamtstickstoff nimmt der nichtkoagulable Stickstoff im Leberbrei deutlich zu; in der Muskulatur ist diese Steigerung weniger intensiv, jedoch auch regelmäßig vorhanden.

2. Die gleiche Wirkung der Steigerung zellspezifischer Prozesse in der Meerschweinchenleber hat die parenterale Zufuhr von Bakterieneiweiß (Typhusvakzine, Heterovakzine, Proteus X 19, Diphtherietoxin).

3. Während das Serum normaler Meerschweinchen ohne Einfluß auf die untersuchten Stoffwechselvorgänge in der Leber anderer Meerschweinchen ist, bedingt die Injektion von Serum mit Caseosan vorbehandelter Tiere die gleichen Erscheinungen der Stoffwechselsteigerung.

4. Noch ausgeprägter ist die Steigerung der eiweißabbauenden Zellprozesse in der Leber solcher Meerschweinchen, die mit einer Injektion von Pferdeserum sensibilisiert werden und auf der Höhe der Sensibilisierung eine geringfügige, für nicht vorbehandelte Tiere unwirksame Menge des gleichen Serums injiziert erhalten; dabei müssen aber Dosierung und Applikationsart so gewählt werden, daß die Tiere den eintretenden Schock zum mindesten 24 Stunden lang überleben.

---

1) Vgl. hierzu auch H. Freund und R. Gottlieb, Studien zur unspezifischen Reiztherapie. Heidelberg 1921.

XIII.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Frankfurt a. M. und der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

Untersuchungen über den Mechanismus der unspezifischen Therapie.

II. Mitteilung: Die Beeinflussung der oxydo-reduktiven Zellprozesse durch unspezifische Reize.

Von

Dr. med. **Alfred Gottschalk**, Würzburg.

(Eingegangen am 24. X. 1922.)

Die in der vorigen Mitteilung wiedergegebenen Untersuchungen über die Einwirkung parenteraler Zufuhr von Proteinen auf den intermediären Eiweißstoffwechsel von Meerschweinchen hatten ergeben, daß subkutane oder intraperitoneale Injektion von Caseosan in geeigneter Dosierung eine deutliche Steigerung der eiweißabbauenden Zellprozesse in der Leber und weniger stark in der Muskulatur bedingt[1]). Der Befund solch tiefgreifender Abänderung im Ablauf stabiler Partialprozesse veranlaßte mich, einer Anregung von Herrn Prof. Dr. Isaac (Frankfurt a. M.) folgend, auch die labileren oxydo-reduktiven Zellprozesse von Tieren, die in gleicher Weise unspezifisch vorbehandelt waren, einer Analyse zu unterziehen.

Methodisch gingen wir nach dem von Lipschitz und Gottschalk[2]) beschriebenen Verfahren zur vergleichend-quantitativen Bestimmung biologischer Oxydo-Reduktionen vor.

Als Versuchstiere kamen Meerschweinchen beiderlei Geschlechtes im Gewichte von 250—350 g, die unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten wurden, zur Verwendung. Injiziert wurden 0,5—1,0 ccm Caseosan subkutan oder intraperitoneal. Die so vorbehandelten Tiere wurden gleichzeitig mit einem Kontrolltier nach wechselnder Stundenzahl getötet, das zu untersuchende Gewebe frisch exstirpiert, auf einer Glasplatte fein zerschnitten, je 1 g in ein Kölbchen mit 10 ccm

---

1) R. Bieling, A. Gottschalk und S. Isaac, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 1560.

2) W. Lipschitz und A. Gottschalk, Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 191, S. 1 u. 33.

Säugetierringerlösung gefüllt, mit 0,2 g m-Dinitrobenzol beschickt und in den Brutschrank (37,5° C) gestellt. Die zur Keilfüllung (Authenriethsches Kolorimeter) benutzte Kontrolle wurde in doppelter Menge angesetzt. In Intervallen wurden aus je einem Kölbchen einige Tropfen in ein Probierröhrchen überführt, mit einem Tropfen Sodalösung versetzt und die Intensität der auftretenden Rotfärbung protokolliert. Am Schluß des Versuches Filtration des Kölbcheninhaltes und kolorimetrischer Vergleich der Filtrate. Bei geringen Reduktionshemmungen oder bei Reduktionssteigerungen wurde das Filtrat der Versuchslösung im Verhältnis 1 : 1 mit Aqua destillata verdünnt. Untersucht wurde die Gewebsatmung von Leber- und Muskelbrei normaler und mit Caseosan vorbehandelter Tiere.

1. Versuchsreihe.

16.—18. XI. 1921.

1. Meerschweinchen erhält 48 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
2. Meerschweinchen erhält 36 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
3. Meerschweinchen erhält 24 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
4. Meerschweinchen erhält 12 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
5. Meerschweinchen erhält 6 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
6. Meerschweinchen = unvorbehandelte Kontrolle.

Tiere 1—6 innerhalb der gleichen Stunde getötet und ihre Leber und Muskulatur in obiger Weise verarbeitet.

Tabelle 1.

Tier Nr.	Farbintensität nach Zusatz von 1 Tropfen Sodalösung								Ergebnis der kolorimetrischen Ablesung nach 4 Stunden	
	nach 60 Minuten		nach 120 Minuten		nach 180 Minuten		nach 240 Minuten			
	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei
Kontrolle	rot	rötlich	kräftig rot	rot	dunkelrot	kräftig rot	ebenso wie nach 180 Minuten	ebenso wie nach 180 Minuten	—	—
1	»	»	kräftig rot	»	dunkelrot	kräftig rot			θ	θ
2	kräftig rot	»	kräftiger rot als Kontrolle	»	tiefrot	kräftig rot			24% Steigerung	θ
3	kräftig rot	»	dunkelrot	kräftig rot	»	dunkelrot			32% Steigerung	20% Steigerung
4	rot	rot	dunkelrot	kräftig rot	»	dunkelrot			26% Steigerung	22% Steigerung
5	»	rötlich	kräftig rot	rot	dunkelrot	kräftig rot			θ	θ

Dieser Zeitversuch zeigt, daß die oxydo-reduktiven Zellprozesse in Leber und Muskulatur von Meerschweinchen nach Caseosaninjektion in ihrer Intensität gesteigert sind; und zwar in der Leber mehr als in der Muskulatur. Diese Erregung der Gewebsatmung ist nachweisbar in der Zeit zwischen der 12. und 36. Stunde nach erfolgter Behandlung, d. i. in jener Zeit, zu der auch die eiweißabbauenden Zellprozesse in diesen beiden Gewebearten an Intensität deutlich zunehmen. Es wurde nunmehr eine große Anzahl von Versuchen in der Weise angestellt, daß Leber und Muskulatur von mit Caseosan subkutan oder intraperitoneal vorbehandelten Tieren in der Zeit zwischen der 12. und 36. Stunde nach der Einspritzung hinsichtlich ihrer Gewebsatmung mit derjenigen von Kontrolltieren verglichen wurden[1]). In Tabelle 2 ist eine Reihe solcher zu verschiedenen Zeiten angestellten Versuche wiedergegeben.

2. Versuchsreihe.

1. Meerschweinchen erhält 24 Stunden vor Tötung 0,7 ccm Caseosan subkutan.
2. Meerschweinchen erhält 24 Stunden vor Tötung 0,6 ccm Caseosan subkutan.
3. Meerschweinchen erhält 24 Stunden vor Tötung 0,7 ccm Caseosan subkutan.
4. Meerschweinchen erhält 16 Stunden vor Tötung 0,5 ccm Caseosan subkutan.
5. Meerschweinchen erhält 28 Stunden vor Tötung 0,8 ccm Caseosan subkutan.
6. Meerschweinchen erhält 34 Stunden vor Tötung 0,6 ccm Caseosan subkutan.

Übereinstimmend ergibt sich, daß die Gewebsatmung von Leber- und Muskelzellen caseosanvorbehandelter Tiere in dem genannten Zeitintervall eine deutliche Steigerung gegen die Norm aufweist, und zwar in der Leber ausgesprochener als in der Muskulatur (vgl. Tabelle 2).

Wir nehmen heute auf Grund der Untersuchungen von Weichardt, H. Freund, Starkenstein und anderen an, daß die Beeinflussung spezifischer Zellfunktionen durch parenterale Zufuhr körperfremder Stoffe nicht auf direktem Wege, sondern durch ein wenig gut gepuffertes System von Reiztransformatoren und Erregungsüberträgern zustande kommt. Wir selbst konnten eine Stütze für diese Anschauung durch den biologischen Nachweis von im gleichen Sinne wie Caseosaninjektion wirksamen Substanzen im Serum vorbehandelter Tiere erbringen[2]). Hierauf fußend haben wir weiterhin die

1) Nicht alle Versuche wurden kolorimetrisch ausgewertet.

2) A. Gottschalk, I. Mitteilung in diesem Archiv.



Tabelle 2.

Tier Nr.	Farbintensität nach Zusatz von 1 Tropfen Sodalösung: nach 60 Minuten		nach 120 Minuten		nach 180 Minuten		nach 240 Minuten		Ergebnis der kolorimetrischen Ablesung nach 4 Stunden	
	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei	Leberbrei	Muskelbrei
Kontrolle 1	rot kräftig rot	rötlich »	rot kräftig rot	rot stärker rot als Kontrolle	kräftig rot dunkelrot	kräftig rot kräftiger rot als Kontrolle	dunkelrot tiefrot	kräftig rot kräftiger rot als Kontrolle	— 28% Steigerung	— 16% Steigerung
Kontrolle 2	rötlich rot	kräftig rosa rötlich	rot kräftig rot	rötlich rot	rot kräftig rot	rot stärker rot als Kontrolle	kräftig rot dunkelrot	rot stärker rot als Kontrolle	— 33% Steigerung	— 18% Steigerung
Kontrolle 3	rot stärker rot als Kontrolle	» rot	rot kräftiger rot als Kontrolle	rötlich rot	» » dunkelrot	rot kräftig rot	» tiefrot	rot kräftig rot	— 26% Steigerung	— 22% Steigerung
Kontrolle 4	rot stärker rot als Kontrolle	rötlich »	kräftig rot dunkelrot	» stärker rot als Kontrolle	» tiefrot	rot kräftig rot	dunkelrot tiefrot	» » kräftiger rot als Kontrolle	— 30% Steigerung	— 18% Steigerung
Kontrolle 5	rot kräftig rot	» »	kräftig rot » »	rot kräftig rot	dunkelrot dunkler rot als Kontrolle	» » » »	dunkelrot tiefrot	kräftig rot kräftiger rot als Kontrolle	nicht kolorimetriert	
Kontrolle 6	rötlich rot	kräftig rosa rötlich	rot kräftig rot	rot »	rot kräftig rot	rot kräftig rot	dunkelrot dunkler rot als Kontrolle	rot kräftig rot		

Gewebsatmung normalen Leber- und Muskelbreies nach Zusatz von Serum normaler und mit Caseosan vorbehandelter Meerschweinchen untereinander verglichen.

3. Versuchsreihe.

10.—12. XII. 1921.

1. Meerschweinchen = Kontrolltier.
2. Meerschweinchen erhält subkutan 0,8 ccm Caseosan.

24 Stunden nach der Injektion beide Tiere gleichzeitig durch Halsschnitt getötet und ihr Serum durch Zentrifugieren des aufgefangenen Blutes gewonnen.
Se I = Serum von Meerschweinchen 1.
Se II = Serum von Meerschweinchen 2.

14.—16. I. 1922.

3. Meerschweinchen = Kontrolltier.
4. Meerschweinchen erhält subkutan 0,6 ccm Caseosan.

22 Stunden nach der Injektion beide Tiere durch Halsschnitt getötet: Serum durch Zentrifugieren des aufgefangenen Blutes hergestellt.
Se III = Serum von Meerschweinchen 3.
Se IV = Serum von Meerschweinchen 4.

Tabelle 3.

Inhalt der Versuchskölbchen	Farbintensität nach Zusatz von 1 Tropfen Sodalösung					Ergebnis der kolorimetrischen Ablesung nach 3 Stunden
	nach 30 Minuten	nach 60 Minuten	nach 90 Minuten	nach 120 Minuten	nach 180 Minuten	
2 g Leber (normal) + 17 ccm Ringerlösung + 3 ccm Se I + 0,4 g Dinitrobenzol. . . .	rosa	rot	–	kräftig rot	ebenso wie nach 120 Minuten	—
1 g Leber (normal) + 8,5 ccm Ringerlösung + 1,5 ccm Se II + 0,2 g Dinitrobenzol. . . .	rot	dunkelrot	—	tiefrot	ebenso wie nach 120 Minuten	48% Steigerung
2 g Muskel (normal) + 17 ccm Ringerlösung + 3 ccm Se I + 0,4 g Dinitrobenzol. . . .	rosa	rot	—	kräftig rot	ebenso wie nach 120 Minuten	—
1 g Muskel (normal) + 8,5 ccm Ringerlösung + 1,5 ccm Se II + 0,2 g Dinitrobenzol. . . .	rot	kräftig rot	—	dunkelrot	ebenso wie nach 120 Minuten	30% Steigerung

Inhalt der Versuchskölbchen	Farbintensität nach Zusatz von 1 Tropfen Sodalösung					Ergebnis der kolorimetrischen Ablesung nach 3 Stunden
	nach 30 Minuten	nach 60 Minuten	nach 90 Minuten	nach 120 Minuten	nach 180 Minuten	
2 g Leber (normal) + 17 ccm Ringerlösung + 3 ccm Se III + 0,4 g Dinitrobenzol. . . .	rosa	—	rot	—	kräftig rot	—
1 g Leber (normal) + 8,5 ccm Ringerlösung + 1,5 ccm Se IV + 0,2 g Dinitrobenzol. . . .	rot	—	kräftig rot	—	dunkelrot	42% Steigerung
2 g Muskel (normal) + 17 ccm Ringerlösung + 3 ccm Se III + 0,4 g Dinitrobenzol. . . .	»	—	rot	—	kräftig rot	—
1 g Muskel (normal) + 8,5 ccm Ringerlösung + 1,5 ccm Se IV + 0,2 g Dinitrobenzol. . . .	»	—	stärker rot als Kontolle	—	kräftiger rot als Kontrolle	22% Steigerung

Es wird also die Gewebsatmung normaler Leber- und Muskelzellen von Meerschweinchen durch Zusatz von Serum mit Caseosan gespritzter Tiere stark angefacht — diejenige von Leberzellen intensiver als die von Muskelzellen —, ein weiterer Hinweis auf die Anwesenheit wirksamer Substanzen im Serum unspezifisch vorbehandelter Tiere.

Durch den Befund der Steigerung oxydo-reduktiver Prozesse in Leber- und Muskelzellen ist ein weiterer Teilvorgang des Zellgeschehens jenen physiologischen Abläufen angereiht, die unter der Einwirkung körperfremder Substanzen primär erregt werden. Über die chemische Natur der bei der vermehrten Organautolyse und der gesteigerten Gewebsatmung sich bildenden Stoffe läßt sich vorab Bestimmtes nicht aussagen. Nur möchten wir annehmen, daß es sich nicht um in vermehrter Menge gebildete normale Stoffwechselendstoffe handelt, sondern um wirksame Produkte des intermediären Abbaues, der vielleicht durch die Intensitätssteigerung in andere Bahnen gedrängt, d. h. auch qualitativ abgeändert wird. In welcher Wechselbeziehung die Zerfallsprodukte zu den »Mischkolloiden« (Handovsky) des Blutes stehen, bleibt vorab ebenfalls ungeklärt. Möglich, daß die im Blute kreisenden wirksamen Substanzen aus dem

intermediären Stoffwechsel für den beobachteten alterierten Zustand der Blutkolloide (Sachs, von Oettingen) verantwortlich sind, senkungsbeschleunigend wirken, die Bluteiweißkörper nach der grob dispersen Phase hin verschieben (W. und H. Löhr), das normalerweise vorhandene Gleichgewicht zwischen den einzelnen Eiweißkörpern, Lipoiden, Elektrolyten und dem Wasser stören und damit wieder das Zellgeschehen unter abgeänderte äußere Bedingungen gesetzt wird. Durch solch enge Verschlingung von pathologischem Zellchemismus und humoraler Kolloidverschiebung kompliziert sich der Weg zum endgültigen Effekt ungemein. Wir möchten auf Grund unserer Untersuchungen das eigentlich Wirksame in diesem durch den unspezifischen Reiz der parenteralen Eiweißzufuhr im Organismus ausgelösten Mechanismus in dem nachgewiesenen Auftreten von Produkten gesteigerter dissimilatorischer Zelltätigkeit sehen. Darüber hinaus sind zunächst alle Annahmen spekulativ. Auf welchem Wege es zur Steigerung zellspezifischer Vorgänge kommt und in welcher Weise die biologisch wirksamen Zerfallsprodukte die ebenfalls nachgewiesene langanhaltende Umstimmung der Reaktionsfähigkeit funktionierender Elemente zuwegebringen, wissen wir nicht.

Zusammenfassung.

1. Die oxydo-reduktiven Prozesse von Leber- und Muskelzellen sind bei Meerschweinchen zwischen der 12. und 36. Stunde nach erfolgter Caseosaninjektion gegen die Norm gesteigert, und zwar die der ersteren stärker als die der letzteren.

2. Die Gewebsatmung von Leber- und Muskelzellen normaler Meerschweinchen wird durch Zusatz von Serum unspezifisch vorbehandelter Tiere beträchtlich vermehrt.

3. Das Wirksame in dem engen Zusammenspiel von chemischen, physikalischen und physiko-chemischen Änderungen im Organismus nach parenteraler Zufuhr von Eiweißstoffen wird in dem nachgewiesenen Auftreten von Produkten gesteigerter dissimilatorischer Zelltätigkeit gesehen.



XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Zur Kenntnis der Wirkung des Azetylcholins auf den Froschmuskel.

Von

cand. med. Ernst Simonson.

(Mit 4 Kurven.)

(Eingegangen am 16. XI. 1922.)

I.

Vor kurzem hat Riesser[1]) gezeigt, daß das Azetylcholin am isolierten Muskel eine sehr eigenartige Wirkung entfaltet. In Verdünnungen 1 : 100000 erzeugt es eine Dauerverkürzung des Muskels, die stundenlang bestehen bleiben kann, solange der Muskel sich in der Giftlösung befindet, ohne die Erregbarkeit für elektrische Reizung herabzusetzen. Nach Einbringen des Muskels in reine Ringerlösung verschwindet die Kontraktur vollständig innerhalb weniger Minuten. Atropin 1 : 1000 (wie wir neuerdings feststellten, auch Skopolamin 1 : 1000) und Novokain in der gleichen Konzentration heben die Kontraktur auf bzw. verhüten sie. Kurare wirkt in Konzentrationen von 1 : 10000 in gleicher Weise und zwar ganz unabhängig von der Wirkung dieses Giftes auf die indirekte elektrische Erregbarkeit. Die Gesamtheit der Erscheinungen stimmt in den wichtigsten Punkten mit der Wirkung des Nikotins auf den Froschmuskel überein, vor allem darin, daß auch das Azetylcholin wie das Nikotin durch Erregung einer ganz bestimmten Stelle in der Gegend des Nerveneintritts und nur von dieser Stelle aus seine Wirkung entfaltet. Es handelt sich somit um eine Erregungskontraktur, eine Annahme, die seither durch Versuche von Steinhausen und Riesser[2]) über den Aktionsstrom bei der Azetylcholinkontraktur bestätigt wurde.

1) Riesser und Neuschlosz, Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 1 und 1922, Bd. 92, S. 254.

2) Riesser und Steinhausen, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie 1922, Bd. 197, S. 288.

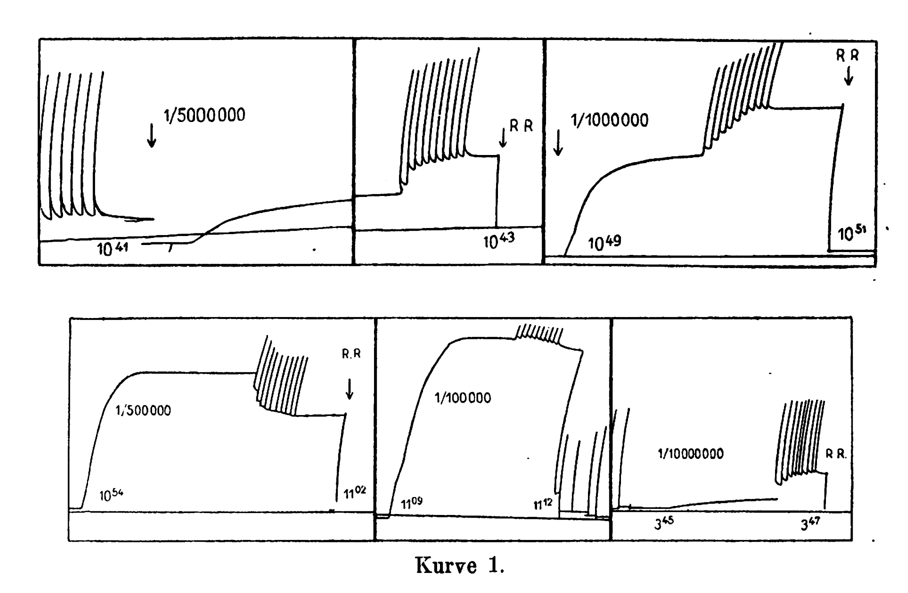
Die Annahme scheint berechtigt, daß die Azetylcholinkontraktur einem physiologischen Vorgange entspricht, dessen Natur und dessen Rolle in der Muskelfunktion uns bisher noch unbekannt sind. Im Hinblick auf die allgemeinere Bedeutung der Erscheinung schien es nötig, die ersten, zunächst nur auf die prinzipiell wichtigsten Erscheinungen gerichteten Untersuchungen nach verschiedener Richtung zu ergänzen.

In der ersten Arbeit hat Riesser an Temporarien im allgemeinen mit Lösungen von 1:100000 des Hydrochlorids gearbeitet. Dies ist aber nicht etwa die unterste Grenze der Wirksamkeit. Man kann, wie wir neuerdings feststellten, in der Regel schon mit Lösungen 1:500000 Kontraktur erhalten und, wenn auch in geringerer Intensität, häufig schon mit 1:1000000. Wesentlich empfindlicher ist, wie schon Riesser erwähnte, der Krötenmuskel. Hier haben sich in mehreren Versuchen schon Lösungen von 1:10000000 in geringem Grade wirksam erwiesen. 1:500000 ist bei der Kröte die Konzentration, welche meist stärkste Kontraktur hervorruft.

Die Höhe der Kontraktur ist, innerhalb bestimmter Grenzen, der Giftkonzentration proportional. Bei den hierauf gerichteten Untersuchungen fiel auf, daß, ganz entsprechend einer Beobachtung von Langley beim Nikotin, die Kontraktur verstärkende Wirkung höherer Konzentrationen nicht hervortrat, wenn man einer geringeren Konzentration direkt eine höhere folgen ließ. Dagegen war das Phänomen klar und eindeutig, wenn man zwischen zwei aufeinanderfolgenden Konzentrationen jeweils die vorangehende geringer konzentrierte Lösung mit reiner Ringerlösung fortwusch, bevor man die nächst höherer Konzentration hinzugab (s. Kurve 1).

Bei den Untersuchungen am Krötenmuskel fällt eine Erscheinung auf, die beim Temporariamuskel erheblich weniger ausgeprägt ist. Bei Anwendungen von Konzentrationen, die unterhalb der maximal verkürzenden liegen, bewirkt, wenn die spontane Verkürzung nicht mehr weiter steigt, rhythmische Reizung eine treppenartige weitere Verkürzung des Muskels. Die Zahl der Reize, die bis zum Maximum der Verkürzung nötig war, wechselte zwischen 3 und 8. Bei den höchsten Konzentrationen, d. h. denen, welche maximale Kontraktur machen, bewirkt elektrische rhythmische Reizung keine weitere Zunahme der Verkürzung. Eine Erklärung des Treppenphänomens steht noch aus. Es weist jedenfalls darauf hin, daß unter der Wirkung des Azetylcholins eine Zustandsänderung des Muskels eintritt, die teilweise als spontane Verkürzung, teilweise aber als Ursache der Treppe zutage tritt. Das Treppenphänomen ist indessen nur

innerhalb der ersten Sekunden nach der Kontraktion zu erzielen, um so besser, je früher man reizt. Ein bis mehrere Minuten nach



Kurve 1.

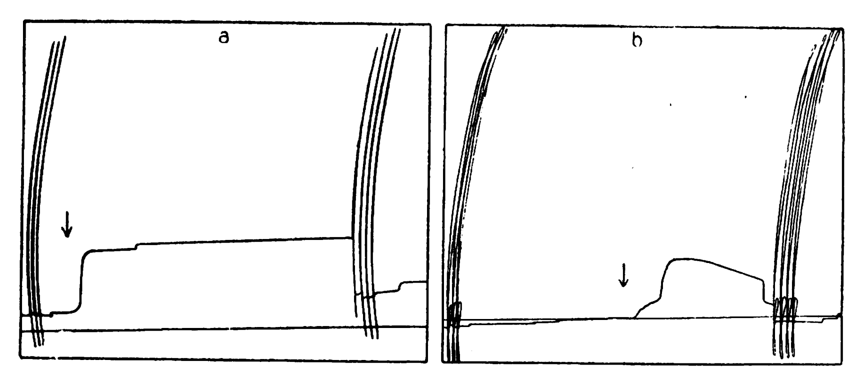
der primären Verkürzung bewirkt die rhythmische Reizung keine weitere Zunahme der Kontraktur, vielmehr häufig eine Abnahme (als »Durchreißen« in der ersten Mitteilung[1]) von Riesser beschrieben).

II. Azetylcholin nach Nervdegeneration.

Im Hinblick auf die Analogie der Azetylcholinkontraktur zur Nikotinkontraktur und die durch die Kurareversuche erwiesene Unabhängigkeit von der indirekten Erregbarkeit erschien es von vornherein wahrscheinlich, daß, ebenso wie es Langley für das Nikotin zeigte, auch das Azetylcholin noch nach Nervdegeneration wirksam sein werde. Dies hat sich denn auch bestätigen lassen. Wir durchtrennten den N. ischiadicus auf der einen Seite bei zwei Temporarien am 5. V. 1922. Die Untersuchung des einen Tieres am 5. VII. 1922, des anderen am 17. VII. 1922 ergab, daß die peripheren Nervstümpfe elektrisch völlig unerregbar, also degeneriert waren. Dagegen erwies sich Azetylcholin an dem Gastrocnemius der operierten Seite ebenso wirksam als an der nicht operierten. Es fiel allerdings auf, daß in beiden Versuchen die Kontraktur an dem entnervten Muskel ziemlich bald wieder abklang im Gegensatz zum Verhalten der normalen Mus-

1) Riesser und Neuschlosz, Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 342.

keln, bei denen sie, wie üblich, lange bestehen blieb (s. Kurve 2). Es ist durch diese Versuche ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß das



Kurve 2. Temporaria. *a* Normaler Muskel, *b* nach Nervdegeneration. Bei ↓ Azetylcholin 1 : 100 000.

Azetylcholin an der rezeptiven Substanz angreift, von der Langley auf Grund analoger Untersuchungen feststellte, daß sie nach Degeneration des Nerven erregbar bleibt, trophisch also zum Muskel gehört.

III. Narkose und Azetylcholinkontraktur.

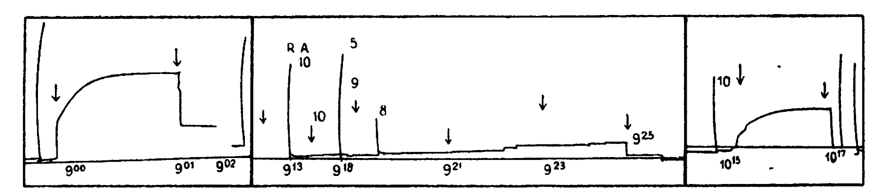
In den Untersuchungen von Bethe, Fränkel und Wilmers[1]) wird gezeigt, daß die Wirkung der eigentlichen chemischen Kontraktursubstanzen, solcher also, die direkt verändernd auf die Muskelfaser wirken, durch Narkotika in der Regel nicht gehemmt wird, im Gegensatz zu solchen Substanzen, die durch Erregung Kontraktur verursachen. Allerdings gibt es Ausnahmen; es scheint als ob die gegenseitige Verdrängungsfähigkeit von Narkotikum und Kontraktursubstanz hierbei unter Umständen eine Rolle spielt. Daß Azetylcholin keine chemische Kontraktursubstanz ist, sondern vielmehr eine Erregungssubstanz, geht aus allen biherigen Beobachtungen, insbesondere auch aus den zitierten Untersuchungen von Riesser und Steinhausen hervor.

Demnach war zu erwarten, daß die Narkotika die Wirkung des Azetylcholins verhindern. Untersuchungen mit 0,4 % Amylalkohol als Narkotikum haben diese Annahme bestätigt. Es wurde zunächst an den in den Kopyloffgefäßen montierten Muskeln festgestellt, daß Azetylcholin starke Kontraktur auslöste. Dann wurde mit Ringerlösung das Gift fortgewaschen und die Kontraktur beseitigt. Die nun

1) Bethe, Fränkel und Wilmers, Pflügers Archiv 1922, Bd. 194, S. 45.



folgende Behandlung der Muskeln mit einer 0,4%igen Amylalkohol-Ringerlösung brachte innerhalb 20—40 Minuten die direkte Erregbarkeit zum Erlöschen. Wurde nunmehr gegen eine Lösung von Azetylcholin in amylalkoholischer Ringerlösung gewechselt, so erwies sich das Azetylcholin als fast oder völlig unwirksam. War die elektrische Erregbarkeit aber noch ein wenig erhalten, so konnte man auch noch eine minimale Azetylcholinkontraktur erzielen. Durch Auswaschen mit häufig erneuter Ringerlösung kehrte innerhalb von 50—60 Minuten die elektrische Erregbarkeit und gleichzeitig auch die Kontrakturerregbarkeit für Azetylcholin wieder (s. Kurve 3).



Kurve 3. 9h 00′ Azetylcholin 1:100000 macht Kontraktur, die 9h 01′ auf Wechsel gegen reine Ringerlösung wieder verschwindet. 9h 10′ kommt der Muskel in eine 0,4%ige Amylalkohol-Ringerlösung. 9h 20′ ist die Erregbarkeit selbst für kürzeren Rollenabstand erloschen. 9h 21′ macht Azetylcholin 1:100000 in Amylalkohol-Ringer nur minimale Kontraktur, die auch durch eine gleich konzentrierte 9h 23′ Lösung von Azetylcholin in Ringer ohne Amylalkohol nicht verstärkt wird. 9h 25′ wird gegen reine Ringerlösung gewechselt, die danach häufig erneuert wird. Um 10h 13′ sind die elektrische Erregbarkeit und die Erregbarkeit für Azetylcholin wieder nahezu normal.

Es ist vorderhand nicht möglich, diese Erscheinungen eindeutig zu erklären. Es wäre natürlich denkbar, daß die rezeptive Substanz, die doch wohl als ein nervöses Element anzusprechen ist, durch das Narkotikum gelähmt und für Azetylcholin unerregbar wird. Andererseits kann es sich aber auch darum handeln, daß die Kontraktionsfähigkeit der Muskelfaser allein gehemmt ist, und daß die Erregung nach wie vor stattfindet, nur nicht in mechanischer Muskelleistung hervortreten kann. Bekanntlich haben Weizsäcker[1]) und Meyerhof[2]) erwiesen, daß am narkotisierten Muskel die chemischen Erregungsvorgänge bei der elektrischen Reizung nach wie vor eintreten, daß aber der Erfolg, die Kontraktion, verhindert ist, indem das Narkotikum die Verkürzungssubstanzen gleichsam von der kontraktilen Substanz fernhält, oder die letztere kontraktionsunfähig macht. Es wäre

1) Weizsäcker, Journ. of Physiol. 1914, Bd. 48, S. 396.
2) Meyerhof, Pflügers Archiv 1921, Bd. 191, S. 138.

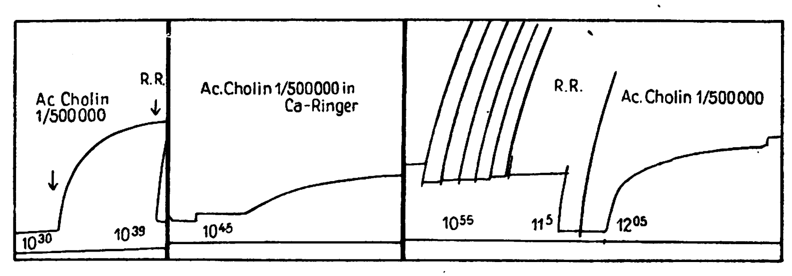
natürlich denkbar, daß es sich bei der Narkose der Azetylcholinkontraktur ähnlich verhält. Solange wir aber den chemischen Erregungsprozeß nicht kennen, der der Erregungskontraktur zugrunde liegt und die Verkürzung bedingt, wird sich diese Frage nicht entscheiden lassen. Eine Möglichkeit wäre immerhin gegeben. Es wäre zu prüfen, ob der sehr charakteristische Aktionsstrom der Azetylcholinkontraktur auch am narkotisierten Muskel auftritt, also auch dann, wenn die Verkürzung selbst nicht zustande kommt.

IV. Das Verhalten der Azetylcholinkontraktur gegenüber Kalium- und Calciumüberschuß.

Auf Grund gewisser Analogien in der Wirkung des Kaliums mit der parasympathischen Erregung und der Wirkung des Ca mit sympathischer Erregung hat kürzlich Zondek[1]) eine Theorie aufgestellt, nach der die normale Funktion des Organs geregelt wird von dem Gleichgewicht der K- und Ca-Ionen. Dieses Gleichgewicht werde nun durch Vagus- bzw. Sympathikusimpulse in der Weise reguliert, daß der Vagusreiz eine Vermehrung der K-Ionen, der Sympathikusreiz eine Vermehrung der Ca-Ionen an der Stelle der Wirkung herbeiführe. Bei fehlendem K sei der Vagusreiz unwirksam, bei fehlendem Ca der Sympathikusreiz. Im Hinblick auf diese Theorie mußte es auffallen, daß, wie Riesser kürzlich feststellte, die Kontrakturwirkung des Kaliums mit der des Azetylcholins übereinstimmt, welch letzteres ja als typisch parasympathisch erregendes Gift gilt. Am Säugetier hat E. Frank[2]) neuerdings eine ähnliche Übereinstimmung der Wirkungen festgestellt. Wir versuchten daher, ob etwa eine Vermehrung der K-Konzentration in der Ringerlösung, die selbst noch keine Kontraktur macht, mit einer unterschwelligen Konzentration von Azetylcholin zusammen wirksam werde. Das Ergebnis war indessen ein völlig negatives. Dagegen war die hemmende Wirkung vermehrter Ca-Konzentration bei fehlendem K eine sehr deutliche. Eine 0,1 % $CaCl_2$ enthaltende, kaliumfreie Ringerlösung hemmt die Azetylcholinwirkung sehr merklich, ohne sie allerdings ganz aufzuheben. Ersetzt man dann die Lösung durch eine normale Ringerlösung und prüft nach einiger Zeit erneut mit Azetylcholin, so ist die Anfangskontrakturhöhe wieder zu erzielen (s. Kurve 4). Diese Versuche lassen sich unseres Erachtens nach weder für noch gegen die Zondeksche Hypothese verwerten. Die Hemmung insbesondere der Kontraktur

1) S. G. Zondek, Deutsch. med. Wochenschr. 1921.
2) E. Frank, Klinische Wochenschr. 1922, 1. Jahrg., S. 2238.

durch Calcium ist eine Erscheinung, die sich allein schon kolloidchemisch erklären läßt, da die entquellende Wirkung der Ca-Ionen



Kurve 4.

jeder Art der Kontraktur entgegen zu wirken vermag. Es ist in dieser Hinsicht interessant, daß zwar die direkte Kontrakturwirkung des Azetylcholins in der Ringerlösung mit 0,1% $CaCl_2$ und fehlendem Kalium herabgesetzt ist, daß aber sehr häufig bei darauffolgender rhythmischer Reizung die Treppe einsetzt und schließlich die bleibende Verkürzung unter Umständen so groß wird wie in gewöhnlicher Ringerlösung. Dies ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die bei der Reizung gebildeten Säuren quellungsfördernd und damit dem Ca entgegenwirken.

V. Neurin und Pilokarpin.

Schon Böhm[1]) zeigte, daß Neurin den Skelettmuskel des Frosches in Kontraktur versetzt. Wir konnten dies bestätigen, Die Neurinkontraktur verhält sich in allen Punkten genau wie die durch Azetylcholin bewirkte. Das Neurin ist indessen erheblich weniger wirksam. Das Optimum seiner Wirksamkeit liegt bei 1 : 10000, an Temporarien bestimmt. Auch die spezifische Wirkung auf die Neuralregion ist beim Neurin vorhanden. Versuche mit Pilokarpin, die wir im Hinblick auf seine sonstige pharmakologische Zugehörigkeit zur Gruppe des Cholins anstellten, ergaben kein verwertbares Resultat. Jedenfalls ist von einer direkten Kontrakturwirkung nicht die Rede.

Zusammenfassung.

1. Azetylcholin-Hydrochlorid bewirkt schon in Konzentration von 1 : 1000000 Kontraktur am isolierten Gastrocnemius von Temporarien; bei Kröten kann schon 1 : 10000000 wirksam sein. Die optimale

1) Böhm, Dieses Archiv 1908, Bd. 58, S. 265.

Konzentration liegt bei 1 : 100000 bis 1 : 500000. Innerhalb der durch die geringste eben wirksame und die optimale Konzentration gegebenen Grenzen wächst die Höhe der Kontraktur mit der Konzentration.

2. Auch nach völliger Degeneration des Nerven bewirkt Azetylcholin noch Kontraktur am isolierten Gastrocnemius.

3. Am narkotisierten Muskel ist Azetylcholin unwirksam.

4. Eine Additionswirkung unterschwelliger K- und Azetylcholinkonzentrationen ließ sich nicht feststellen. Überschuß an Ca-Ionen bei Fehlen der K-Ionen schwächt die Wirkung des Azetylcholins ab.

5. Neurin, das dem Azetylcholin analog wirkt, hat das Optimum der Wirksamkeit bei der Konzentration 1 : 10000 des Hydrochlorids.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Wirkung des Thyroxins und kleinster Jodmengen auf den Stoffwechsel.

(Nach Versuchen an Ratten.)

Von

Privatdozent Dr. **Fritz Hildebrandt,**
Assistent des Instituts.

(Eingegangen am 12. XI. 1922.)

I. Thyroxin.

Wie in einer früheren Arbeit (1) gezeigt werden konnte, wird der Stoffwechsel von Ratten, die mit einer konstanten, kohlehydratreichen Kost gefüttert werden, durch Fütterung mit Thyraden in einer bestimmten Richtung verändert: Das Körpergewicht der Tiere nimmt dauernd ab, gleichzeitig steigt der Sauerstoffverbrauch von Tag zu Tag in schnellem Tempo an. Auch die Kurve des respiratorischen Quotienten, berechnet aus den Stundenwerten von O_2-Aufnahme und CO_2-Produktion in 5stündigen Versuchen, die bei normalen Ratten einen bestimmten Verlauf nimmt, erfährt eine Änderung in dem Sinne, daß die Werte sich während der Thyradenfütterung erniedrigen. Daraus wurde auf eine vermehrte Fettverbrennung geschlossen, zumal während der ersten Zeit der Thyradenfütterung keine Erhöhung der N-Zahlen im Urin auftrat.

Der Freundlichkeit des Herrn Dr. Merck verdanke ich einige Milligramm Thyroxin. Er stellte dem Institut eine Probe zur Verfügung, die von der Firma Squibb and Sons, New-York, stammte. Das Thyroxin, eine Trihydro-trijodo-oxy-β-indolpropionsäure von einem Jodgehalt über 60%, wurde von Kendall (2) vor einigen Jahren mittels Hydrolyse durch Alkali aus Schweineschilddrüse in krystallinischer Form gewonnen. In diesem Körper soll die ganze physiologische Wirksamkeit der getrockneten Schilddrüse enthalten sein; 1 g getrocknete Drüse enthält etwa 1 mg Thyroxin. Als Beweis für

die große Aktivität des Körpers gibt Kendall an, daß 1 mg Thyroxin den Stoffwechsel eines gesunden Menschen von etwa 150 Pfund um 2% steigert, 2 mg um 4%, 10 mg um 20%. Noch stärker kommt die Wirkung bei Myxödematösen zur Geltung.

Da bisher in Deutschland eine Bestätigung der Kendallschen Angaben nicht vorliegt, habe ich es unternommen, mit Hilfe der oben genannten biologischen Methode zu prüfen, ob das Thyroxin auf den Stoffwechsel von Ratten den gleichen Einfluß ausübt wie die Fütterung mit Thyraden.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in den früheren Versuchen (a. a. O.): Bei Ratten, die zu bestimmter Zeit 15 g Brot und 15 g Milch erhielten, wurde morgens 2 Stunden nach der Fütterung der normale Gasstoffwechsel in 5stündigen Versuchen ermittelt. Dann wurden Dosen von 0,1—0,5 mg Thyroxin in die Schwanzvene injiziert und in den darauffolgenden Tagen die Änderung des Gasstoffwechsels verfolgt.

Im ganzen liegen vier Versuche an zwei Ratten vor: einmal mit Injektion von 0,1 mg Thyroxin, einmal mit 0,2 mg und zweimal mit 0,5 mg. Die Gesamtzahl der Gasstoffwechseluntersuchungen beträgt 14.

Das Resultat bei der einen Ratte sei kurz in Tabellenform mitgeteilt:

Tabelle 1.

Ratte I, ♂.

Datum	Gewicht in g	Thyroxindosis in mg	Tage nach der Injektion	O_2-Verbrauch in 5 Std. absolut	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde	Steigerung absolut in %	Steigerung pro Kilo in %	Respiratorischer Quotient 1. Std.	2. Std.	3. Std.	4. Std.	5. Std.
1922												
18. II.	154	—	—	1575	2,05	—	—	1,08	0,955	0,938	0,906	0,917
6. III.	154	—	—	1584	2,06	—	—	1,00	0,928	0,934	0,876	0,918
8. III.	150	0,2	1	1711	2,28	8	10,7	0,967	0,915	0,826	0,806	0,765
10. III.	152	—	3	1597	2,10	0,8	2	1,06	0,974	0,930	0,866	0,910
15. III.	150	0,5	2	1791	2,40	13	16,5	0,881	0,782	0,773	0,782	0,798
17. III.	147	—	4	1830	2,49	15,5	20,9	0,953	0,806	0,763	0,804	0,823
20. III.	145	—	7	1670	2,30	5,4	11,6	0,919	0,879	0,884	0,837	0,805
22. III.	157	—	9	1496	1,90	—5	—7,3	1,13	1,00	0,967	0,933	0,891

Beim Betrachten der Tabelle ergibt sich folgendes: Der O_2-Verbrauch der Ratte war in der Norm an 2 Tagen festgestellt und übereinstimmend gefunden worden (1575 und 1584 mg in 5 Stunden). Nach der Injektion von 0,2 mg Thyroxin ergibt sich am folgenden Tage eine Steigerung des Stoffwechsels um 8% pro Tier, unter Berücksichtigung des inzwischen eingetretenen Gewichtsverlustes von

4 g eine Steigerung um 10,7% pro Kilo und Stunde. 3 Tage nach der Injektion ist der O_2-Verbrauch wieder fast zur Norm zurückgekehrt. Stärker ist die Stoffwechselsteigerung auf die Injektion von 0,5 mg Thyroxin: 2 Tage nach der Injektion 13% pro Tier, 16,5% pro Kilo und Stunde. Am 4. Tage ist der Höhepunkt erreicht: 15,5% pro Tier und 20,9% pro Kilo und Stunde. 3 Tage später ist die Erhöhung des O_2-Verbrauches im Absinken und am 9. Tage nach der Injektion ist sogar eine deutliche Herabsetzung unter die Norm festzustellen. Entgegengesetzt der Steigerung des Stoffwechsels verläuft die Kurve des Körpergewichtes: sie fällt im Laufe der der Injektion folgenden Tage ab, erreicht den tiefsten Punkt am 7. Tage, um dann mit dem Einsetzen der Stoffwechselhemmung eine starke Zunahme des Gewichtes zu verzeichnen. Körpergewicht und Gesamtumsatz, gemessen am O_2-Verbrauch, ändern sich also nach Thyroxininjektion und bei Thyradenfütterung im gleichen Sinne.

Die Kurve des respiratorischen Quotienten zeigt nach der Injektion des Thyroxins einen anderen Verlauf wie in der Norm: Nach der Injektion von 0,2 mg ist eine Erniedrigung der Werte des respiratorischen Quotienten deutlich gegenüber den in der Norm gewonnenen Zahlen. 2 Tage später ist — ebenso wie der O_2-Verbrauch bereits wieder normale Werte angenommen hat — die Kurve wieder zur Norm zurückgekehrt. Nach 0,5 mg Thyroxin ist das Bild weit ausgesprochener: Starke Erniedrigung der Werte besonders am 2. und 4. Tage nach der Injektion (ganz in Parallele zur Steigerung des O_2-Verbrauches und Absinken des Körpergewichtes); am 7. Tage Erhöhung der Werte und am 9. Tage, an dem der Stoffwechsel gegen die Norm erniedrigt und das Körpergewicht höher ist als vor der Injektion, verläuft die Kurve höher als in der Norm. Also auch hier das gleiche Bild wie in den früheren Versuchen mit Thyradenfütterung: Erniedrigung der Werte für den respiratorischen Quotienten während der Schilddrüsenwirkung. Die am 9. Tage nach der Thyradenfütterung einsetzende Erhöhung der Kurve des respiratorischen Quotienten wäre — in Verbindung mit der Herabsetzung des Gesamtumsatzes — nach den früheren Versuchen als Hemmung der Schilddrüsenfunktion zu deuten, da damals bei thyreoidektomierten Ratten dieser Verlauf beobachtet wurde.

Spuren von Thyroxin bewirken demnach bei intravenöser Injektion einen Abfall des Körpergewichtes, Steigerung des O_2-Verbrauches und Änderung des Verlaufes der Kurve des respiratorischen Quotienten, und zwar alles im gleichen

Sinne wie bei Thyradenfütterung. Das Ausmaß der Änderung ist proportional der injizierten Menge.

Das Thyroxin zeigt demnach in geringster Konzentration bereits die intensivste Schilddrüsenwirkung. Besonders hervorzuheben ist die lange Dauer der Wirkung im Gegensatz zu anderen Präparaten, z. B. dem Thyreoglandol, bei dem nach Schenk (3) die Erhöhung des O_2-Verbrauches nur 3 Stunden andauert. Nach den vorliegenden Befunden erscheint die Annahme berechtigt, daß das von Kendall gewonnene Thyroxin tatsächlich wenn nicht das wirksame Prinzip, so doch zum mindesten ein außerordentlich wirksames Produkt der Schilddrüse darstellt.

II. Kleinste Mengen Jodkali bei normalen Ratten.

Wie eingangs erwähnt, enthält das Thyroxin sehr viel Jod, über 60%. Es war die Frage, ob die durch das Thyroxin hervorgerufene Stoffwechseländerung nicht zum Teil wenigstens auf der Abspaltung von freiem Jod beruhe. Dies führte mich zu einer systematischen Untersuchung der Wirkung kleinster Jodmengen in Form von Jodkali auf den Stoffwechsel.

Die bisher in der Literatur vorliegenden Angaben über den Einfluß von Jodsalzen auf den Stoffwechsel betreffen durchweg nur die Wirkung großer Jodkalidosen und geben kein einheitliches Bild. Magnus-Levy (4), der in sehr exakten Versuchen den Einfluß von Jodkali und von Jod in Form der Tinct. Jodi beim Menschen untersucht hat, konnte nicht die geringste Änderung in der Größe des Ruheverbrauches feststellen. Auch bei Myxödematösen versagte das Jod in Form dieser Anwendung. Henrijean und Corin (5) fanden unter dem Einfluß des Jods beim Menschen und Kaninchen die O_2-Aufnahme sehr wechselnd: in einigen Versuchen war sie unverändert, in anderen zeigte sich ein mächtiger Anstieg, in wieder anderen ein starker Abfall. Ebensowenig wie der respiratorische wird der Eiweißstoffwechsel durch Jodide in den früher zur Therapie verwendeten Dosen nachweisbar verändert (6). Stark toxische Gaben, die Sgalitzer (7) bei Kaninchen untersuchte, und bei denen die Tiere im Verlaufe der nächsten Tage eingingen, ergaben auch wieder wechselnde Resultate. Er fand in sechs Versuchen eine erhöhte N-Ausfuhr, in acht eine verminderte oder gleichbleibende Zahl der N-Werte im Harn. Nach diesen großen Gaben (1,2 g KJ pro Kilogramm subkutan) trat regelmäßig eine so hochgradige Leberverfettung ein, wie sie sonst nur bei schwerster Phosphorvergiftung vorkommt.

Die früheren Untersuchungen sind durchweg mit großen Jodkalidosen angestellt, während ich in den meinigen nur ganz geringe Mengen verwandte. Es handelt sich um eine ganz andere Größenordnung in der Dosierung, die einen Vergleich mit den älteren Versuchsergebnissen nicht zuläßt.

Bevor ich auf die Resultate näher eingehe, sei zur Methodik kurz folgendes bemerkt:

Als Versuchstiere dienten wieder weiße Ratten von mittlerer Größe und einem Gewicht zwischen 100 und 180 g, die wieder unter der gleichen Kost (Brot — Milch) standen wie die mit Thyroxin behandelten Tiere. Der Gasstoffwechsel wurde stets in nüchternem Zustand (etwa 10 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme) in 2stündigen Versuchen ermittelt, und zwar wieder zunächst der normale Umsatz. Dann wurde Jodkali in 0,9%iger NaCl-Lösung in die Schwanzvene injiziert und in den folgenden Tagen die Änderung des Gasstoffwechsels festgestellt.

Im ganzen liegen sechs Versuche an fünf Ratten vor, und zwar zwei mit Injektion von 0,5 mg Jodkali, je einer mit 1 und 2 mg, zwei mit 10 mg. Die Gesamtzahl der Gasstoffwechseluntersuchungen beträgt 19.

Die Versuchsresultate bei drei Ratten seien kurz in Tabellenform mitgeteilt:

Tabelle 2.

Nummer der Ratte	KJ-Dosis in mg	Tage nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch in 2 Std. absolut	O_2-Verbrauch pro Kilo u. Stunde	Steigerung oder Hemmung in Prozenten absolut	Steigerung oder Hemmung in Prozenten pro Kilo
I	—	—	183	757	2,07	—	—
	0,5	2	180	700	1,95	— 8	— 7,4
II	—	—	122	483	1,98	—	—
	—	—	120	479	1,96	—	—
	2	3	124	449	1,81	— 6,7	— 8,1
	—	5	118	520	2,20	+ 8	+ 12,7
	—	6	117	496	2,12	+ 3	+ 7,6
III	—	—	102	752	3,69	—	—
	10	2	103	596	2,89	— 20,7	— 21,7
	—	3	102	636	3,12	— 15,4	— 15,4
	—	6	104	636	3,06	— 15,4	— 17

Die Versuche mit der 0,5 mg Thyroxin entsprechenden Jodmenge in Form von 0,5 mg Jodkali ergeben also eine Änderung des O_2-Verbrauches in einer anderen Richtung, als erwartet worden war: es tritt nicht nur keine Steigerung, sondern sogar eine deutliche Hemmung des Umsatzes ein. Dieselbe beträgt z. B. bei Ratte I 8% am 2. Tage nach der Injektion. Bei Ratte II, der 2 mg KJ injiziert wurde, sinkt der O_2-Verbrauch am 3. Tage nach der Injektion um 6,7%, bei Berechnung pro Kilo und Stunde um 8,1%, da das Tier inzwischen einige Gramm zugenommen hat. 2 Tage später hat sich der Stoffwechsel über die Norm erhoben, zugleich hat die Ratte um

6 g abgenommen. Der nächste Tag zeigt, daß sich der O_2-Verbrauch wieder dem Wert vor der Injektion nähert. Bei Injektion von 10 mg erhöhen sich die Ausschläge (Ratte III). Der Höhepunkt von 20% Hemmung ist am 2. Tage nach der Injektion erreicht, am 3. und 6. Tage ist der O_2-Verbrauch immer noch sehr stark vermindert. Am 6. Tage ist der Versuch abgebrochen, da die Ratte noch zu anderen Versuchen, die weiter unten angeführt werden sollen, verwendet wurde. Bei den anderen, in der Tabelle nicht angeführten Tieren ergaben sich ganz analoge Stoffwechselhemmungen auf die verschiedenen Jodkalidosen von 0,5—10 mg. Die Dosis von 0,5 mg dürfte den Schwellenwert darstellen, da bei einer anderen Ratte auf diese Dosis nur ein ganz geringer Ausschlag erfolgte.

Gaben von 30—50 mg Jodkali wirkten stark toxisch: die meisten Ratten gingen kurz nach der Injektion unter Krämpfen zugrunde. Durch künstliche Atmung gelang es in einigen Fällen, sie am Leben zu erhalten. Bei diesen großen Gaben wurde keine Hemmung des O_2-Verbrauches in den der Injektion folgenden Tagen beobachtet, sondern eine ganz geringe Steigerung, die zwischen 3 und 6% schwankte.

Wir sehen also, daß minimale Mengen Jodkali den Stoffwechsel von Ratten sehr erheblich beeinflussen. Es tritt auf die Injektion eine Hemmung des O_2-Verbrauches ein, die bezüglich des Ausmaßes der Hemmung und der Dauer derselben der angewandten Menge proportional ist. Bei Dosen von 2—10 mg kommt es nach dem Abklingen der Hemmung zu einer vorübergehenden Steigerung des O_2-Verbrauches über die Norm. Die Wirkung der kleinsten Jodmengen auf den Stoffwechsel ist also genau entgegengesetzt der des Thyroxins. Die Wirkung des letzteren kann also keinesfalls — auch nicht zum Teil — auf einer Abspaltung von freiem Jod aus der stark jodhaltigen Substanz beruhen, sondern ist der spezifischen Konfiguration des Thyroxins zuzuschreiben.

III. Kleinste Mengen Jodkali bei thyradengefütterten Ratten.

Es war weiter von Interesse, besonders im Hinblick auf die von Neißer (8) vor kurzem angegebene günstige Wirkung kleiner Mengen von Jodkali bei Basedow, zu untersuchen, wie sich thyradengefütterte Ratten diesen minimalen Jodmengen gegenüber verhalten würden.

Nach Neißer tritt bei Verabreichung von Kal. jodat. 1,0/20,0 3mal täglich 2—5 Tropfen, steigend bis 3mal 8—20 Tropfen, bei einer bestimmten Joddosis eine ganz plötzliche Besserung bei Basedowkranken ein, die sich in Gewichtszunahme, Abnahme der Puls-



beschleunigung und Besserung der nervösen Symptome dokumentiert. Die Grenze der günstigen Dosis ist dabei individuell verschieden. In jüngster Zeit haben A. Loewy und Zondek (9) die Angaben Neißers nachgeprüft und in vollem Umfang bestätigt. Sie haben neben dem klinischen Symptomkomplex als objektive Prüfungsmethode Gasstoffwechseluntersuchungen herangezogen. Bei einer bestimmten Joddosis setzt eine plötzliche Besserung des Allgemeinzustandes ein, und ebenso schnell eine Änderung des Ernährungszustandes: an die Stelle der fortschreitenden Körpergewichtsabnahme tritt eine ununterbrochene Körpergewichtszunahme. Bei einigen Patienten mit Basedow gelang es, den pathologisch gesteigerten Umsatz durch die kleinen Jodmengen zur Norm zurückzuführen. Auch die von Neißer angegebenen individuellen Schwankungen betreffs der Höhe der günstigen Dosis werden von Loewy und Zondek bestätigt: während bei einigen Patienten die beste Wirkung bei einer täglichen Gabe von 0,375 g KJ eintrat, zeigte sich bei anderen schon bei 0,15 g der Umschlag in die schädliche Wirkung. Daß große Dosen Jodkali bei Basedow einen überaus ungünstigen Einfluß haben, ist seit längerer Zeit bekannt und Jodkali galt bei dieser Krankheit als kontraindiziert.

Zu meiner Methodik an thyradengefütterten Ratten ist zu bemerken, daß die Versuchsanordnung die gleiche war wie bei den normalen Ratten. Die Dosis des an die Tiere täglich verfütterten Thyradens wurde zwischen 0,1 und 1,0 g variiert, um den Grad der toxischen Symptome nach Möglichkeit abzustufen. Gasstoffwechselversuche wurden angestellt zunächst zur Feststellung des normalen O_2-Verbrauches, dann im Laufe der Thyradenfütterung und weiter nach Einsetzen der Stoffwechselsteigerung im Anschluß an die Jodkaliinjektionen. Die Dosen betrugen diesmal 0,01 mg, wurden also aus Gründen, die sich weiter unten ergeben werden, stark nach unten ausgedehnt.

Im ganzen liegen dreizehn Versuche an sechs Ratten vor, nämlich zwei mit 0,01 mg KJ, drei mit 0,1 mg, einer mit 2 mg, drei mit 5 mg, einer mit 10 mg. Die Gesamtzahl der Gasstoffwechseluntersuchungen beträgt 30.

Füttert man eine normale Ratte mit Thyraden, so tritt nach einigen Tagen eine Änderung des Stoffwechsels ein: das Körpergewicht sinkt von Tag zu Tag, die Tiere werden nach wenigen Tagen extrem mager und verlieren ihr gesamtes Fettpolster. Gleichzeitig steigt der O_2-Verbrauch in schnellem Tempo von Tag zu Tag an. Die individuelle Reaktion der Tiere ist dabei recht verschieden und keineswegs in direktem Verhältnis zur verfütterten Thyradenmenge. Man kann z. B. bei der einen Ratte bei Verfütterung von täglich 0,2 g Thyraden nach etwa 8 Tagen dieselbe Stoffwechselsteigerung

Tabelle 3.

Nr. der Ratte	Thyraden pro die in g	Tag der Thyraden-fütterung	KJ-Dosis in mg	Tage nach KJ-Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch in 2 Std. absolut	O_2-Verbrauch pro Kilo u. Stunde	Steigerung bzw. Hemmung in Prozenten absolut	Steigerung bzw. Hemmung in Prozenten pro Kilo
I	—	—	—	—	130	653	2,51	—	—
	0,2	7	—	—	110	711	3,23	+ 8,9	+ 28,7
	0,2	8	0,01	1	120	788	3,28	+ 20,7	+ 30,7
	0,2	10	0,1	1	121	867	3,58	+ 32,8	+ 42,6
	0,2	14	—	5	107	1040	4,88	+ 59	+ 94,4
	0,2	15	1	1	110	1260	5,73	+ 93	+ 129
II	—	—	—	—	130	587	2,26	—	—
	1	2	—	—	125	569	2,28	— 3	+ 0,9
	1	6	—	—	103	620	3,01	+ 5,3	+ 33
	1	8	2	2	107	666	3,11	+ 13,4	+ 37,6
	1	9	—	3	102	689	3,38	+ 17,4	+ 49,5
	1	10	5	1	103	924	4,49	+ 57,4	+ 99
III	0,1	3	—	—	104	870	4,18	+ 15,7	+ 13,3
	0,1	6	—	—	85	749	4,40	0	+ 19,2
	0,1	8	1	2	90	722	4,01	— 4	+ 8,7

hervorrufen wie bei einer anderen, die anscheinend weniger empfindlich ist, mit 1,0 g Thyraden täglich. Immerhin gelingt es doch wenigstens bis zu einem gewissen Grade, die Vergiftungserscheinungen durch Variierung der Thyradendosis abzustufen.

Betrachten wir zunächst die Wirkung der Jodkaliinjektion bei Ratte I. Nachdem das Tier 7 Tage lang je 0,2 g Thyraden erhalten hat, ist das Körpergewicht von 130 auf 110 g gesunken und der O_2-Verbrauch von 2,51 g O_2 pro Kilo und Stunde auf 3,23 g angestiegen, also um 28,7%[1]). Nach Injektion von $^1/_{100}$ mg KJ steigt das Körpergewicht am nächsten Tage an und zu gleicher Zeit ist die Steigerung des Stoffwechsels kaum höher als am Vortage. Am Tage darauf wurde $^1/_{10}$ mg KJ injiziert. Wieder zeigt sich ein günstiger Einfluß in dem Sinne, daß das Gewicht des Tieres gleichbleibt, statt, wie sonst bei Thyradenfütterung, in einer geraden Linie abzufallen. Am 5. Tage nach dieser Injektion ist die günstige Wirkung der zweiten Jodkali-

1) Anmerkung: Bei der Berechnung der Stoffwechselsteigerung aus dem O_2-Verbrauch ist die Frage, ob man dabei die absolute Steigerung oder die Steigerung pro Kilo zugrunde legen soll. Bei nur geringen Änderungen im Gewicht erscheint es zweckmäßiger, nach der ersteren zu rechnen, da kleinere Gewichtsdifferenzen von Zufälligkeiten (Defäkation, Urinentleerung) abhängig sein können, während bei größeren doch tatsächlich eine Verminderung der Körpersubstanz vorliegt, die entschieden in Betracht gezogen werden muß.



gabe abgeklungen, das Körpergewicht ist stark gesunken und der O_2-Verbrauch hat sich von 42,6 % auf 94,4 % der Norm erhöht. Injektion von 1 mg KJ bewirkt am Tage darauf wieder eine geringe Zunahme des Gewichtes, der Stoffwechsel ist aber weiter stark angestiegen. Entweder ist hier der Grenzwert der günstigen Dosis erreicht oder die Vergiftung mit Thyraden ist bereits so weit fortgeschritten, daß die Therapie zu spät kommt.

Noch klarer liegen die Verhältnisse bei der nächsten Ratte: Es handelt sich um ein Tier, das täglich 1 g Thyraden erhalten hat, und dessen Stoffwechsel in steilem Anstieg begriffen ist unter gleichzeitigem Sturz des Körpergewichtes. 2 mg Jodkali haben hier eine sehr günstige Wirkung, die sich in Zunahme des Körpergewichtes und in Sistierung der Stoffwechselsteigerung kundgibt. 3 Tage nach der Injektion ist der günstige Einfluß der Jodkaligabe abgeklungen, das Gewicht hat wieder abgenommen und die Steigerung des O_2-Verbrauches hat wieder in erheblichem Grade eingesetzt. Auf 5 mg KJ steigt derselbe plötzlich außerordentlich steil an. Hier ist also die Grenze zwischen therapeutischer und schädlicher Dosis bereits überschritten, das Jodkali führt in dieser Dosierung zu einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Berechnet man den täglichen Anstieg des O_2-Verbrauches aus der prozentischen Steigerung pro Kilo Tier dividiert durch die zwischen den Untersuchungen liegende Anzahl Tage, so ergibt sich folgendes: Tägliche Steigerung des O_2-Verbrauches vom 2.—6. Tage der Thyradenfütterung 8 %. Steigerung vom 6. bis 8. Tage — dabei Injektion von 2 mg KJ — 2,3 %. Vom 8. auf den 9. Tag — günstige Wirkung des Jodkali abgeklungen — 11,9 %, und vom 9. auf den 10. Tag — schädliche Dosis KJ von 5 mg — steilster Anstieg um 50,5 %. Also: deutliche Herabsetzung der Stoffwechselsteigerung durch 2 mg KJ, während 5 mg den Anstieg noch bedeutend verschärfen.

Bei der Ratte III handelt es sich um das bereits in der Tabelle 2 angeführte Tier, das in der Norm auf 10 mg KJ eine sehr langdauernde und starke Stoffwechselhemmung aufgewiesen hatte. Offenbar war dasselbe sehr empfindlich sowohl gegen Jodkali als auch gegen Thyraden. Denn bereits nach dreimaliger Fütterung mit nur 0,1 g Thyraden hat sich der O_2-Verbrauch um 13 % über die Norm erhoben. 3 Tage später, also nach insgesamt 0,6 g Thyraden, ist das Körpergewicht von 104 auf 85 g abgefallen; die Steigerung des O_2-Verbrauches beträgt 19,2 %. Das Jodkali zeigt hier besonders schön seinen günstigen Einfluß: Nicht nur tritt an die Stelle der ununterbrochenen Körpergewichtsabnahme eine Zunahme, sondern auch die

Kurve des O_2-Verbrauches zeigt eine grundlegende Änderung: es kommt in diesem Falle nicht nur zu einer Sistierung der Steigerung, sondern der Umsatz wird sogar um einen erheblichen Grad gegen die Norm zu heruntergedrückt. Legte man der Berechnung der Stoffwechselsteigerung den absoluten Wert des O_2-Verbrauches zugrunde, so würde sich sogar eine Hemmung um 4% ergeben.

Die bei den übrigen drei Ratten ausgeführten Versuche verliefen sämtlich eindeutig in demselben Sinne und seien deshalb nicht besonders angeführt.

Als Resultat ergibt sich, daß bei thyradengefütterten Ratten Spuren von Jodkalium das Vergiftungsbild in günstigem Sinne zu beeinflussen imstande sind. Die unterste Grenze der wirksamen Dosis liegt bei etwa $^1/_{100}$ mg, die obere bei 1—2 mg. Durch höhere Gaben wird der Hyperthyreoidismus ungünstig beeinflußt. Beides steht in vollem Einklang mit den Angaben Neißers einerseits und den klinischen Erfahrungen über die ungünstige Wirkung sonst ungefährlicher Jodgaben bei Basedow andererseits. Die günstige Wirkung der minimalen Jodmengen zeigt sich darin, daß die fortschreitende Körpergewichtsabnahme aufhört und an deren Stelle eine Zunahme des Körpergewichtes tritt. Gleichzeitig vermindert sich das Tempo der Stoffwechselsteigerung, in manchen Fällen wird sogar der O_2-Verbrauch gegen die Norm zu heruntergedrückt. Die Besserung der Symptome hält mehrere Tage an. Dosen von 5 mg an aufwärts bewirken dagegen eine Verschlimmerung der durch die Schilddrüsenfütterung hervorgerufenen toxischen Symptome: die Abnahme des Körpergewichtes erfolgt noch plötzlicher unter noch steilerem Anstieg der Kurve des O_2-Verbrauches. Für den Einzelfall läßt sich nicht voraussagen, bei welcher Jodkaliumdosis der Umschlag von der nützlichen zur schädlichen Wirkung zu erwarten ist. Es bestehen darin erhebliche individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren.

Der Vergleich der Ergebnisse an schilddrüsengefütterten und an normalen Ratten läßt sich dahin formulieren, daß die Fütterung mit Thyraden die Empfindlichkeit der Tiere den kleinsten Jodmengen gegenüber in sehr beträchtlichem Grade erhöht. Der Schwellenwert der überhaupt auf den Stoffwechsel einwirkenden Gaben — bei normalen etwa 0,5 mg — wird durch Schilddrüsenfütterung erheblich herabgesetzt: $^1/_{100}$ mg wirkt schon hemmend auf die durch die Schilddrüsenfütterung angefachten Verbrennungen, während die Gaben von 5—10 mg, die bei normalen Ratten den Stoffwechsel hemmen, den O_2-Verbrauch noch schneller ansteigen

lassen, als durch die Schilddrüsenfütterung allein schon bedingt ist.

Vergleicht man die bei hyperthyreoidischen Ratten günstig wirkenden Jodkalidosen mit denen von Neißer für Basedowkranke angegebenen, so ergibt sich eine überraschende Übereinstimmung: Die obere günstige Dosis für den Menschen liegt nach Neißer etwa bei 0,35 g Jodkalium, was bei einem Gewicht von etwa 60 kg 6 mg KJ pro Kilo ausmacht. Aus meinen Versuchen ergibt sich die günstigste Wirkung bei etwa 10 mg pro Kilo Ratte (vgl. oben 1 mg pro 100 g), also fast der gleiche Wert.

Wie ist nun die Wirkung der kleinsten Jodmengen auf den Stoffwechsel zu erklären? Es bestehen zunächst zwei Möglichkeiten: Entweder wird durch das Jod die Funktion der Schilddrüse gehemmt und es kommt dadurch indirekt zu einer Herabsetzung des O_2-Verbrauches, oder der Stoffwechsel wird direkt peripher, sei es durch nervöse Einflüsse, sei es durch direkte Zellwirkung, herabgesetzt.

IV. Wirkung kleinster Jodmengen bei thyreoidektomierten Ratten.

Die Frage, ob das Jodkali indirekt, d. h. über die Schilddrüse, wirkt, ließ sich unschwer dadurch entscheiden, daß bei thyreoidektomierten Ratten die Wirkung kleinster Jodmengen auf den Stoffwechsel untersucht wurde. Blieb bei diesen Tieren die Wirkung aus, so war damit bewiesen, daß die Stoffwechselhemmung durch Hemmung der Schilddrüsenfunktion zustande kommt.

Zu diesem Zweck wurde zwei Ratten die Schilddrüse entfernt und etwa 14 Tage nach der Operation beiden 10 mg KJ, also die Dosis, die bei normalen Tieren eine starke und langdauernde Hemmung des Stoffwechsels bewirkt, injiziert. Über den Erfolg der Injektion gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Die Tabelle zeigt, daß bei beiden Tieren die Stoffwechselhemmung im gleichen Grade eintritt wie bei normalen Ratten. Daß bei der zweiten Ratte in den ersten Tagen nach der Injektion die Herabsetzung des O_2-Verbrauches verhältnismäßig geringer war, dürfte damit zu erklären sein, daß bei dieser die Operationswunde nicht aseptisch verheilt war und etwas eiterte. Die stoffwechselhemmende Wirkung des Jodkaliums mag wohl durch eine Stoffwechselsteigerung infolge der Eiterung kompensiert worden sein. Als sich der Zustand der Wunde besserte (etwa am 4. Tage der Jodkaliinjektion), kam auch hier die hemmende Wirkung des Jodkaliums deutlich zum Vorschein.

Tabelle 4.

Nr. der Ratte	Tage nach der Thyreoidektomie	KJ-Dosis in mg	Tage nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch in 2 Std. absolut	pro Kilo u. Stunde	Hemmung in Prozenten absolut	pro Kilo
I	15	—	—	110	637	2,89	—	—
	17	10	2	116	549	2,37	13,8	18
	19	—	4	118	546	2.31	14,3	20
	21	—	6	114	514	2,25	19.3	22.2
II	15	—	—	90	585	3,25	—	—
	17	10	2	92	574	3,12	1,9	4
	19	—	4	95	533	2,80	8,8	13.8
	21	—	6	93	502	2,70	14,2	16.9

Jedenfalls geht aus den beiden Versuchen hervor, daß durch die Entfernung der Schilddrüse keine Änderung in der Reaktion gegenüber den kleinen Jodmengen hervorgerufen wird. Die Stoffwechselhemmung ist die gleiche wie bei normalen Ratten.

Man könnte den Einwand erheben, daß Ratten für die obige Fragestellung keine geeigneten Versuchstiere seien, da die Symptome nach Thyreoidektomie bei ihnen sehr wenig charakteristisch sind: im besonderen fehlt sehr oft die Herabsetzung des Stoffwechsels. Trotzdem müßte man, wenn man annehmen wollte, daß die Wirkung von Jodkali über die Schilddrüse geht, verlangen, daß zum mindesten ein quantitativer Unterschied zwischen normalen und schilddrüsenlosen Ratten bezüglich ihrer Reaktion gegen Jodkali bestünde. Da auch dies nicht der Fall war, kann die Wirkung des Jodkaliums auf den Stoffwechsel nicht durch eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion erklärt werden.

V. Zusammenfassung.

Die Versuchsergebnisse lassen sich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Thyroxin zeigt bereits in Spuren die intensivste Schilddrüsenwirkung. Die Wirkung ist nicht auf eine Abspaltung von freiem Jod zurückzuführen, sondern beruht auf der spezifischen Konfiguration des Thyroxins.

2. Kleinste Mengen von Jodkali (0,5—10 mg) bewirken bei normalen Ratten eine bedeutende Herabsetzung des Stoffwechsels, die mehrere Tage andauert. Größere Dosen (30—50 mg) wirken stark toxisch und führen kurz nach der Injektion zum Tod unter Krämpfen.

Bei einigen überlebenden Ratten wurde — im Gegensatz zu den kleinen Jodkaligaben — eine leichte Steigerung des O_2-Verbrauches als Wirkung dieser größeren Dosen beobachtet.

3. Thyradengefütterte Ratten sind den gleichen Jodkalidosen gegenüber viel empfindlicher, der Schwellenwert der wirksamen Dosis liegt bedeutend tiefer. Gaben von 5—10 mg, die bei normalen Ratten eine starke und lange andauernde Stoffwechselhemmung hervorrufen, beeinflussen das Krankheitsbild thyradengefütterter Ratten ungünstig: sie wirken bei diesen nicht stoffwechselhemmend, sondern im Gegenteil stark steigernd.

4. Schilddrüsenlose Ratten reagieren auf kleinste Mengen von Jodkali wie normale mit Herabsetzung des O_2-Verbrauches. Die Wirkung der kleinsten Jodkalidosen kann also keine indirekte sein durch Hemmung der Funktion der Schilddrüse, sondern muß direkt an den peripheren Stoffwechselstätten angreifen. Es kann sich entweder um eine direkte Zellwirkung oder um eine nervöse Beeinflussung der peripheren Stoffwechselstätten handeln. Versuche zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Literatur.

1. F. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 92, S. 68. — 2. Kendall, The Harvey Lectures 1919/20, Series 15, S. 40. — 3. P. Schenk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 92. S. 1. — 4. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 33, S. 269. — 5. Henrijean and Corin, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér. 1896, Bd. 2, S. 359. — 6. O. Loewi, v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1907. Bd. 2. daselbst Literatur. — 7. Sgalitzer. Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér. 1908, Bd. 18, S. 285. — 8. Neißer. Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 461. — 9. A. Loewy und Zondek, Dtsche. med. Wochenschr. 1921, S. 1387.

XVI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg i. Pr.

Bemerkungen zu unserer Arbeit: »Zwei neue Methoden zur Fibrinogenbestimmung« [1]).

Von

G. Leendertz und B. Gromelski.

(Eingegangen am 19. I. 1923.)

Unsere frühere Mitteilung bedarf einer Richtigstellung. Nachdem wir ursprünglich die Methoden so gehandhabt hatten, wie wir angaben, hatten wir später im Bestreben nach Vereinfachung die Mengen der dem Blut bzw. Plasma zuzusetzenden Lösungen verringert und feststellen können, daß ein Bruchteil derselben genügte. Es hatte dies den Vorteil, daß wir bei der Berechnung des Resultates den Verdünnungsfaktor praktisch vernachlässigen zu dürfen glaubten. Leider haben wir nun bei der Beschreibung unserer Technik versehentlich das Zahlenverhältnis der Verdünnungen so angegeben, wie wir es zuerst angewandt hatten. In diesem Falle mußte man natürlich das Verdünnungsverhältnis in Rechnung stellen, um nicht zu niedrige Werte zu erhalten.

Es ist daher folgendes zu berichtigen. Auf Seite 120 muß es bei der Beschreibung der ersten Methode heißen: ». . ., daß das Verhältnis Zitratlösung: Plasma etwa 1 : 15 (statt 1 : 5) beträgt«, und auf Seite 121 oben: »Venen- oder Kapillarblut wird in isotonischer (3,55 %iger) Natriumzitratlösung etwa im Verhältnis 15 : 1 (statt 4 : 1) aufgefangen . . .«, und ferner: »Dann wird ein Quantum des so gewonnenen Zitratplasmas mit etwa dem 30. (statt 5.) Teil einer 1,5 %igen Lösung von Calciumchlorid versetzt.«

Bei diesen Mengenverhältnissen spielt der Verdünnungsfaktor im allgemeinen nur eine geringe Rolle. Handelt es sich jedoch um hohe Fibrinogenwerte, so wäre es vielleicht doch zweckmäßig, ihn zu berücksichtigen. Hierzu hat man dann natürlich die Abmessung der Plasma-, bzw. Blut-, Zitrat- und Calciumchloridlösungsmenge

1) Dieses Archiv Bd. 94, S. 114ff.



ganz exakt vorzunehmen und die Resultate mit $^{16}/_{15} = 1{,}067$ zu multiplizieren, was bei mittleren Werten eine Erhöhung derselben um 0,01—0,02 % ausmacht. Wir möchten nun vielleicht doch unsere Angaben betreffs Berechnung dahin präzisieren, daß wir sagen: $(R_1 - R_2)$ multipliziert mit 0,229 (0,215 = Eiweißfaktor mal 1,067 = Verdünnungsfaktor) ergibt den Prozentgehalt des Blutplasmas an Fibrinogen. Bei Methode 2 ist die Berechnung: $(R_1 - R_2)$ mal 0,252[1]).

Als empfehlenswert erwies sich folgende Modifikation der Methode 1: Zu 0,2 ccm Zitratlösung + 1,5 ccm Plasma werden 0,04 ccm Calciumchloridlösung zugesetzt. Vor und nach der Gerinnung wird refraktometriert. $(R_1 - R_2)$ mal 0,249 gibt den Fibrinogengehalt.

Man kann übrigens, wie wir uns an einer Reihe von Bestimmungen überzeugten, in vielen Fällen die Zitratmenge noch weiter verringern, ohne vorzeitige Gerinnung zu bekommen, die dann ungefähr nach 20—30 Minuten eintritt. Hierin liegt bei geeigneten Fällen der Vorteil, daß sich bei Methode 1 die Herstellung der zweiten Mischung (Serum + Zitrat) erübrigt, da man nach eingetretener Gerinnung am ersten Gemisch eine nochmalige Refraktionsbestimmung vornehmen kann. Bei Anwendung der Methode 2 kann man in geeigneten Fällen auf den Zusatz von Calciumchlorid verzichten, wenn man die Zitratmenge so gering gewählt hat, daß die Gerinnung nach nicht zu langer Zeit einsetzt. Man muß sich jedoch bei Verwendung so kleiner Zitratmengen absolut sicher davon überzeugen, daß die Gerinnung, die in diesem Falle ganz allmählich vor sich geht, auch wirklich eine vollständige war. Ob man in der Verwendung der kleinsten, eben noch wirksamen Zitratmenge die Methode der Wahl zu erblicken hat, erscheint uns jedoch zweifelhaft, da bei dem hier so protrahierten Ablauf des Gerinnungsvorganges sich dessen Anfang und Ende der absolut sicheren Feststellung entziehen könnte. Wir glauben vielmehr unsere beiden Methoden unter Berücksichtigung obiger Richtigstellungen auch weiterhin empfehlen zu sollen.

---

1) Die jeweilige Plasmamenge bei Anwendung der Methode 2 zu bestimmen, dürfte unnötig sein und käme höchstens bei hochgradigen Blutveränderungen in Betracht. Im allgemeinen wird man praktisch richtig verfahren, wenn man die Plasmamenge rund gleich der halben Blutmenge setzt und bei Methode 2 mit dem Verdünnungsfaktor 1,17 rechnet. Bei Kranken mit hochgradig anormalen Erythrocytenwerten (Anämien, Hydrämie usw.) würden wir Methode 1 vorziehen.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich.

Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution proteinogener Amine und ihrer Wirkung auf Körpertemperatur und Blutdruck.

Von

M. Cloetta und F. Wünsche.

(Eingegangen am 26. X. 1922.)

Die nachstehenden Untersuchungen wurden veranlaßt durch die von Cloetta und Waser[1]) festgestellte Abhängigkeit der Wirkung der Derivate des β-Tetrahydronaphthylamins (β-T.) auf Temperatur und Blutdruck von deren chemischen Konstitution. Da ferner auch vom Adrenalin bekannt ist, daß es neben der Blutdrucksteigerung häufig Temperaturerhöhung bedingt und auch ähnliches öfters beim Kokain beobachtet wird, so lag es nahe, einmal systematisch bei proteinogenen Aminen in dieser Richtung Untersuchungen anzustellen. Dabei handelte es sich sowohl um die Einzelfeststellung, inwieweit diese Substanzen geeignet seien, Fieber oder Blutdruckänderung zu erzielen, als auch namentlich darum, ob diese Wirkungen eine gewisse Kongruenz aufweisen in dem Sinne, daß Temperatur- und Blutdruckerhöhung durch dieselbe Substanz hervorgerufen werden wie beim β-T. Daß die hohen Eiweißspaltprodukte wie Albumosen und Peptone Fieber hevorrufen können, ist schon lange bekannt. Wir wissen aber nichts darüber, ob diese Wirkung auf den Kolloidzustand oder auf bestimmte chemische Gruppierungen zurückzuführen ist, jedenfalls beeinflussen sie aber den Blutdruck gleichzeitig eher depressiv. Das Fieber, welches die Infektionskrankheiten begleitet, ist ja sicher bedingt durch Abbauprodukte, die entweder aus dem Körpereiweiß oder den Bakterien stammen; über die Natur dieser Substanzen sind wir noch in keiner Weise unterrichtet und haben

1) Cloetta und Waser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 73, S. 398.

überhaupt noch gar keine Anhaltspunkte dafür, welche Eigenschaften eine Substanz besitzen muß, um Fieber zu erzeugen. Man hat diese Frage dadurch zu lösen versucht, daß man Filtrate der auf eiweißhaltigem Material gewachsenen Kulturen einspritzte. Aber damit wird ja nicht einmal die Grundfrage, ob die Wirkung auf dem Kolloid oder einer bestimmten chemischen Gruppierung der Moleküle beruhe, gelöst, geschweige denn ein Aufschluß erteilt über die besonderen Eigenschaften der pyrogenen Substanz. Ein solches Gemenge aber chemisch aufzuarbeiten, um zu sicher definierten Produkten zu gelangen und diese dann zu prüfen, erscheint wenig aussichtsreich. Wir haben deshalb versucht, die Frage am anderen Ende anzufassen, indem wir von möglichst einfachen Substanzen ausgingen, wobei wir uns zunächst an einige aliphatische und aromatische Körper hielten, von denen bekannt ist, daß sie beim Eiweißabbau entstehen. Besonderes Interesse hatte für uns dabei die Frage, ob irgend eine Aminosäure oder ein Amin durch Änderungen an seinem Molekül Eigenschaften gewinnt oder verliert, die für unsere Aufgabe in Betracht kommen. Dieser Weg der Bearbeitung des Themas setzte voraus, daß wir uns an solche Substanzen halten mußten, die uns in genügender Menge zur Verfügung standen, um die erwähnten verschiedenen chemischen Veränderungen mit ihnen vornehmen zu können, da solche Manipulationen bekanntlich viel Material verschlingen. So haben wir uns zunächst einmal an die Glutaminsäure und das Tyrosin gehalten und nach Durcharbeitung dieser beiden aliphatischen und aromatischen Eiweißabbauprodukte haben wir dann noch eine Reihe anderer solcher Stoffe untersucht, die auch untereinander wieder in bestimmten chemischen Beziehungen standen. Aber auch hierbei sind wir nicht über einfach konstituierte Substanzen hinausgegangen, gemäß der oben geäußerten Ansicht, daß der Weg zur Lösung des Problems von unten begonnen werden müsse. Prinzipiell haben wir nur krystallisierte und genau definierte Substanzen verwendet, eine Forderung, die gerade auf diesem Gebiet unbedingt aufgestellt werden muß und deren Nichtbeachtung die Hauptschuld an den vielen Widersprüchen trägt, die in der Literatur über die Wirkung solcher Substanzen niedergelegt sind. Eine ganze Reihe der im folgenden beschriebenen und untersuchten Körper sind chemisch noch gar nicht bekannt gewesen; ihre Herstellung war deshalb oft mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden; bekannte käufliche Substanzen mußten mehrfach erst gereinigt werden. Diese Verhältnisse machten die Untersuchung äußerst zeitraubend und mühsam und trotz jahrelanger Bearbeitung der Materie, müssen wir leider gestehen, daß die

angewendete Mühe nicht durch entsprechend schlagende Relultate belohnt wurde. Das war übrigens zu erwarten; denn gerade auf diesem Gebiet ist es nur möglich zu einem soliden Wissen zu gelangen, wenn systematisch Stein auf Stein gelegt wird, der Nachfolger da anfängt, wo der Vorgänger aufgehört hat. In diesem Sinne hoffen wir, mit der Publikation unserer Ergebnisse Material zu der eingangs gestellten, für die Pathologie des Fiebers und der Zirkulation so äußerst wichtigen Frage geliefert zu haben.

In bezug auf die Methodik sind die chemischen Prozeduren, soweit sie nicht bekannt gewesen, jeweils bei den einzelnen Substanzen geschildert. Bei der pharmakologischen Untersuchung haben wir uns auf die Prüfung der Beeinflussung der Körpertemperatur und des Blutdruckes beschränkt. Selbst bei dieser Beschränkung war die Untersuchung wegen der Beschaffung des nötigen Tiermaterials mit Schwierigkeiten verbunden. Unsere früheren Erfahrungen hatten gezeigt, daß für die Temperaturprüfung sich nur Kaninchen eigneten, für die Blutdruckänderungen nur Hunde.

Die Prüfung an Kaninchen geschah in der Regel an drei Tieren gleichzeitig, und wurde nach ein paar Tagen nochmals wiederholt. Die Beschaffung der nötigen Hunde machte besondere Schwierigkeiten, weil gewöhnlich nur ein Präparat auf einmal untersucht werden konnte, da man bei diesen Substanzen nie weiß, wie eine vorausgegangene die Empfindlichkeit für die nachfolgende beeinflußt. Die Operationen wurden deshalb alle aseptisch ausgeführt, um dasselbe Tier nach einigen Tagen wieder benutzen zu können. Viel Zeit und Arbeit ging dadurch verloren, daß wir der Herstellung der Lösungen anfangs nicht die nötige Sorgfalt widmeten. Eine Reihe der Widersprüche in der Literatur sind auch vielleicht hierauf zu beziehen. Soweit die Präparate wasserlöslich waren, wurden sie in frisch destilliertem Wasser oder in daraus bereiteter Ringerlösung eingespritzt; die Verwendung von altem destilliertem Wasser, sowie von NaCl-Lösung hatte zu manchen Irrtümern geführt. Die Applikation geschah immer intravenös, sowohl bei Kaninchen wie bei Hunden. Waren die Präparate unlöslich in Wasser, so wurde versucht unter Zuhilfenahme von Glyzerin, Glykol, Wasser und Alkohol für jeden Fall ein passendes Lösungsmittel herzustellen, wobei dann jeweils auch der Einfluß des Lösungsmittels selber zu prüfen war. Vielleicht ist der Hauptwert der ausgeführten Versuche darin zu sehen, daß nach genau derselben Methodik eine so große Zahl Präparate einheitlich durchgeprüft wurden, so daß die erhaltenen Werte wenigstens alle direkt miteinander vergleichbar sind. Auf Wiedergabe von Kurven

und ausführlichen Protokollen haben wir verzichtet, da die Mitteilung viel zu umfangreich geworden wäre; von Interesse sind ja auch nur die nackten Resultate.

Bei der pharmakologischen Dosierung hielten wir uns an die früher gemachten Erfahrungen, daß Kaninchen zur Fiebererzeugung wesentlich höhere Dosen einer bestimmten Substanz pro Kilogramm benötigen als Hunde zur Erzielung einer Blutdruckänderung. Bei der absoluten Dosierung haben wir uns an die Grenzen gehalten, die noch der Möglichkeit des pathologischen Geschehens im Organismus entsprechen, d. h. uns vor der Überschwemmung des Organismus mit den Abbauprodukten gehütet.

1. Glutaminsäure.

$COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$. Molekulargewicht 147,1.
Wässerige Lösung neutralisiert mit NaOH.

Bei der Temperaturprüfung wurden in steigenden Dosen bis zu 50 mg pro Kilogramm ohne jede Wirkung eingespritzt. Bei der Blutdruckprüfung waren Dosen bis zu 15 mg pro Kilogramm ohne jeden Einfluß.

2. Dimethylester der Glutaminsäure.

$COOCH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 — COOCH_3$. Molekulargewicht 175,1.

Die Herstellung geschah nach den Angaben von E. Fischer (B. B. 34, S. 433).

Durch die doppelte Alkylierung der Glutaminsäure wird erreicht, daß die saure Substanz in eine basische übergeführt wird, so daß zur Herstellung der wässerigen Lösung HCl verwendet werden muß. Damit war also, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, der Charakter der Aminosäure verschwunden und die Substanz sozusagen in der Mittelstellung zwischen Aminosäure und entsprechendem Amin gebracht worden. Gerade diese Art der Änderung am Material erschien uns von besonderer Bedeutung, zumal diese Alkylgruppen schwer abgespalten werden, der Säurecharakter also nicht so leicht zum Vorschein kommt. Steigende Dosen bis zu 70 mg pro Kilogramm waren ohne Einfluß auf die Temperatur, desgleichen Dosen bis 15 mg pro Kilogramm auf den Blutdruck.

3. Diäthylester der Glutaminsäure.

$COOC_2H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOC_2H_5$. Molekulargewicht 203,1.

Ebenfalls nach E. Fischer hergestellt; durch Zusatz von HCl in Lösung gebracht.

Bis zu 76 mg pro Kilogramm wurde keine Änderung der Temperatur beobachtet; beim Hunde waren 20 und 30 mg ohne Einwirkung, bei 40 mg pro Kilogramm trat eine beträchtliche Blutdrucksenkung von 80 mm Hg ein, die sich langsam wieder ausglich.

4. Carbäthoxylglutaminsäure.

$$COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot \underset{\substack{|\\ CO \cdot OC_2H_5}}{NH} \cdot COOH. \quad \text{Molekulargewicht } 219{,}1.$$

Hier war die Veränderung an der Aminogruppe durchgeführt worden. Die Herstellung geschah nach den Angaben von Abderhalden und Kautsch[1]). Die Substanz als Öl, ist in Wasssr mit saurer Reaktion löslich, im Gegensatz zur Glutaminsäure, aber leicht löslich in Äther, Essigäther und Alkohol. Die wässerige Lösung wurde mit NaOH neutralisiert.

Beim Kaninchen zeigten Dosen bis zu 107 mg pro Kilogramm keine Wirkung auf die Temperatur; der Blutdruck beim Hunde wurde bis zu 40 mg pro Kilogramm nicht verändert.

5. Carbäthoxylglutaminsäurediäthylester.

$$COOC_2H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot \underset{\substack{|\\ CO \cdot OC_2H_5}}{NH} \cdot COOC_2H_5. \quad \text{Molekulargewicht } 275{,}18.$$

Bei diesem Körper war durch die Alkylierung wiederum die saure Reaktion in eine alkalische umgewandelt worden. Die Substanz war bisher unbekannt. Die Herstellung geschah in folgender Weise:

13,5 g Carbäthoxylglutaminsäure wurden in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und HCl-Gas eingeleitet, wobei Temperatur auf 60° steigt. Noch 100 ccm absoluter Alkohol zugefügt und am Rückflußkühler 1 Stunde gekocht. Der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Sirup unter Kühlung in Ather gelöst, mit K_2CO_3, die Säure abgestumpft, der Ather getrocknet und abgedunstet, wobei das verbleibende Öl zu weißem Brei erstarrt, leicht löslich in Äther, Alkohol; unlöslich in Wasser.

Bei der Analyse gefunden:	C 52,70 %	H 7,68 %	N 5,11 %
» » » berechnet:	» 52,53 »	» 7,69 »	» 5,09 ».

---

1) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 68, S. 487.

Am Kaninchen wurde keine Änderung der Temperatur beobachet; dagegen erzeugten hohe Dosen (160 mg pro Kilogramm) Krämpfe und Tod am folgenden Tag. Beim Hunde waren Dosen bis 40 mg pro Kilogramm ohne Wirkung auf den Blutdruck.

6. Diamid der Carbäthoxylglutaminsäure.

$CONH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot OC_2H_5) \cdot NH \cdot CONH_2$. Molekulargewicht 217,16.

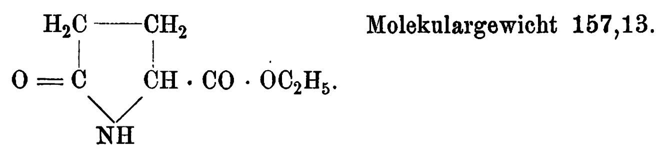
Diese Substanz, die unbekannt ist, wurde hergestellt, um die Basizität noch weiter zu steigern. Die Herstellung wird durch folgendes Beispiel gekennzeichnet:

2,75 g des Diäthylesters der Carbäthoxylglutaminsäure werden in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst, unter Abkühlung auf — 10° mit gasförmigem NH_3 gesättigt, dann gut verschlossen im Eisschrank stehen gelassen. Nach einigen Wochen ist ein dicker Brei ausgefallen, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Die trockene Substanz ist leicht löslich in Wasser und heißem Alkohol, schwer löslich in Äther und Ligroin. 1,8 g der Substanz werden in 70 ccm siedendem Alkohol gelöst und bis zur Trübung mit Ligroin versetzt, worauf sich nach zweitägigem Stehen im Eisschrank Krystalle abscheiden, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden. Schmelzpunkt korrigiert 179°.

	C	H	N
Analyse gefunden:	44,22 %	6,96 %	19,35 %
» berechnet:	» »	6,89 »	19,40 ».

Die Erwartungen, die an die höhere Alkaleszenz gestellt werden, haben sich im Tierversuch nicht bestätigt. Am Hunde waren intravenös Dosen bis 8 mg pro Kilogramm ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck, beim Kaninchen ließ sich keine Temperatursteigerung erzielen.

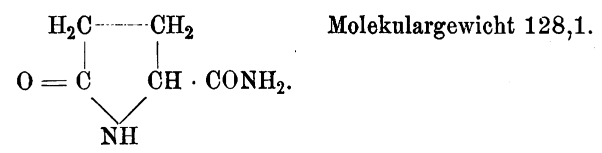
7. Pyroglutaminsäureäthylester.



Die Herstellung geschah nach den Angaben von E. Fischer und Bochner (B. B. 44, S. 1332), um festzustellen, ob vielleicht durch eine Art Ringbildung bei Ausschluß freier Säuregruppen sich eine Wirkung ergeben werde. Der Blutdruck wurde durch Dosen von

10—15 mg pro Kilogramm nicht verändert, dagegen wurde eine schwache Temperaturerhöhung von 0,7° beim Kaninchen mit 26 mg pro Kilogramm erzielt.

8. Pyroglutaminsäureamid.



Molekulargewicht 128,1.

Die Substanz, welche noch unbekannt ist, wurde hergestellt, um eine Erhöhung des N-Gehaltes zu erzielen. Man erhält dieselbe durch Auflösen des Diäthylesters der Glutaminsäure oder des Esters der Pyroglutaminsäure in absolutem mit NH_3 gesättigtem Alkohol und stehen lassen im Eisschrank. Durch Umkrystallisieren des ausgefallenen Produktes aus warmem Alkohol erhält man seidenglänzende Schüppchen, die leicht löslich sind in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmelzpunkt 103° korrigiert.

Analyse berechnet: C 46,84% H 6,29% N 21,88%
» gefunden: » 46,94 » » 6,30 » » 21,47 » .

Wider Erwarten zeigte die Substanz noch eine ganz schwach saure Reaktion in wässeriger Lösung. Beim Hunde waren 20, 40, 50 mg pro Kilogramm intravenös ohne Einfluß auf den Blutdruck und auch beim Kaninchen verursachten 25 und 50 mg pro Kilogramm keine Temperaturerhöhung.

Damit wurden die Versuche über Veränderungen am Molekül der Glutaminsäure, eines aliphatischen Eiweißabbauproduktes abgeschlossen. Es ist also nicht gelungen, durch die beschriebenen Umgestaltungen die Indifferenz der ursprünglichen Aminosäure zu beseitigen. Es ist daher auch nicht wahrscheinlich, daß im Organismus aus der Glutaminsäure irgendein biologisch aktiver Körper entstehen werde, z. B. durch Dekarboxylierung, eine Annahme, die bestätigt wird durch Fütterungsversuche mit Glutaminsäure.

Als Repräsentant der aromatischen Abbauprodukte wählten wir das Tyrosin, von dem uns größere Mengen zur Verfügung standen. Das Tyrosin selber ist sowohl auf Blutdruck wie Temperatur ohne Einfluß. Die Änderungen am Molekül wurden nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei der Glutaminsäure durchgeführt, indem wir versuchten, die Alkaleszenz oder den N-Gehalt zu erhöhen.

9. Tyrosinäthylester.

$$HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-CO\cdot OC_2H_5$$ Molekulargewicht 209,15.

Der Ester wurde hergestellt nach den Angaben von E. Fischer (B. B. 34, S. 433). Die schön krystallisierte Substanz ist leicht löslich in Alkohol, in Wasser unter Zugabe von HCl, d. h. durch Bildung des Chlorhydrates.

An 5 verschiedenen Kaninchen wurden Dosen von 11—150 mg pro Kilogramm ohne Wirkung auf die Temperatur eingespritzt. Beim Hunde waren 11—50 mg pro Kilogramm intravenös ohne Wirkung auf den Blutdruck. Es stimmt letzteres mit den Angaben von Barger und Dale[1], die beim Tyrosinäthylester keine sympathikomimetische Wirkung fanden.

10. Di-Acetyltyrosinäthylester.

$$CH_3\cdot CO\cdot O-C_6H_4-CH_2\cdot CH(NH\cdot CO\cdot CH_3)\cdot CO\cdot OC_2H_5$$ Molekulargewicht 293,16.

Diese noch unbekannte Substanz wurde hergestellt, weil bei den Versuchen von Cloetta und Waser am β-Tetrahydronaphthylamin die Acetylierung auf Blutdruck und Temperatur eine depressive Wirkung ausgeübt hatte, im Gegensatz zu den alkylierten Produkten.

Herstellung: 10 g Tyrosinäthylester werden mit 4 g wasserfreiem Na-Azetat und 14 ccm Essigsäureanhydrid im Ölbad bei 175—185° 4 Stunden lang im Sieden erhalten. Das Reaktionsprodukt wird in 25 ccm Alkohol gelöst, mit 25 ccm H_2O versetzt und mit kalter Na_2CO_3-Lösung neutralisiert. Die freie Ester scheidet sich zuerst als Öl, das aber bald krystallinisch erstarrt, ab. Die mit Wasser gewaschene und im Exsikkator getrocknete Masse wird am Rückflußkühler mit Äther extrahiert; beim Verdunsten der ätherischen Lösung scheiden sich feine weise Nadeln vom Schmelzpunkt 86° ab.

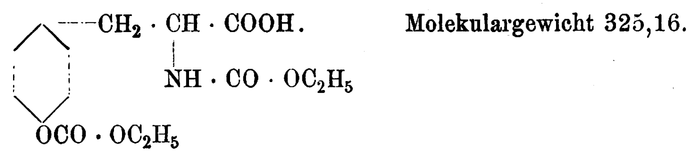
Analyse		C	H	N
Analyse	gefunden:	C 61,05 %	H 6,64 %	N 4,89 %
»	berechnet:	» 61,42 »	» 6,53 »	» 4,78 ».

Wegen der schweren Löslichkeit in Wasser bereitete die Substanz bei den Injektionsversuchen etwelche Schwierigkeiten. Beim

1) Journ. of Physiol. 41, S. 19.

Kaninchen zeigten Dosen von 10—30 mg pro Kilogramm keinen Einfluß auf die Temperatur, dagegen verursachten beim Hunde 8 mg pro Kilogramm eine rasche Senkung des Blutdruckes um 28 mm Hg. Durch erneute Injektionen wurde der Blutdruck wieder erniedrigt, bzw. auf dem tieferen Niveau erhalten. Insofern besteht also eine Analogie zu den erwähnten Ergebnissen beim β-T.

11. Dicarbäthoxyltyrosin.

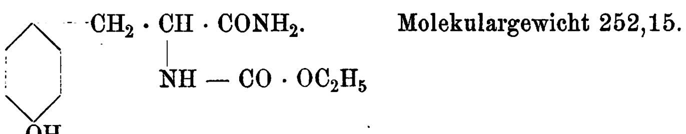


Die Substanz ist unbekannt. Darstellung: 9,1 g Tyrosin werden in 200 ccm 2/n NaOH gelöst und unter Eiskühlung allmählich 13,7 g Chlorkohlensäureäthylester und 200 ccm 2/n NaOH zugefügt und die Lösung 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Unter erneuter Kühlung werden nochmals 13,7 g Chlorkohlensäureäthylester und 150 ccm n. NaOH zugegeben und wieder 1 Sunde geschüttelt. Die Lösung wird dann mit etwa 700 ccm H_2O verdünnt und tropfenweise etwa 50 ccm 2/n HCl zugegeben. Von der ersten sich dabei bildenden Abscheidung wird abfiltriert, gut gekühlt und im Eisschrank nach Ansäuerung mit HCl stehen lassen, worauf sich in 1—2 Tagen die Krystallisation einstellt. Die abgesaugten Krystalle werden mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und wird daraus durch Wasser ausgefällt.

Analyse gefunden: C 55,17 % H 5,77 % N 4,60 %
» berechnet: » 55,35 » » 5,89 » » 4,31 » .
Molekulargewichtsbestimmung in Eisessig: 340 und 326.
Schmelzpunkt korrigiert 97°.

Die Substanz wird unter Zugabe von etwas NaOH in Lösung gebracht. Beim Kaninchen zeigten 50—250 mg pro Kilogramm keinen Einfluß auf die Temperatur; beim Hunde veränderten 20—50 mg pro Kilogramm den Blutdruck nicht.

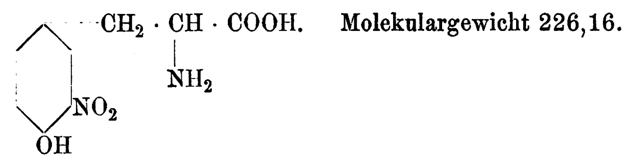
12. Monocarbäthoxyltyrosinamid.



Die Substanz ist bekannt (E. Fischer, B. B. 40, S. 370). Das von uns erhaltene Produkt bildete filzige Nadeln, Schmelzpunkt 157°

korrigiert, ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser. Bei der Temperaturprüfung erwies sich die Substanz in Dosen von 0,1 g pro Kilogramm Kaninchen unwirksam; dagegen stieg beim Hunde der Blutdruck durch 13 mg pro Kilogramm langsam an bis zu 16 mm über das Ausgangsniveau.

13. Nitrotyrosin.



Die Substanz ist schon lange bekannt[1]), es handelt sich dabei fast immer um das 3-Nitrotyrosin, welches auch das von uns hergestellte verwendete Produkt war. Die Substanz wurde unter Zugabe von etwas NaOH in Wasser gelöst eingespritzt. Beim Kaninchen hatten 20, 60 und 100 mg pro Kilogramm keinen Einfluß auf die Temperatur, ebensowenig wurde der Blutdruck des Hundes verändert bei 10—20 mg pro Kilogramm.

14. Aminotyrosin.

$CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Molekulargewicht 196,16.

NH_2

OH

Der Körper ist bekannt; die Literatur findet sich bei Nitrotyrosin und bei G. Beyer[2]). Wie nach den Resultaten der vorausgehenden Substanzen zu erwarten war, hatte auch dieser Körper keine Wirkung weder auf die Temperatur des Kaninchens, noch auf den Blutdruck des Hundes.

Diese drei letzteren Substanzen wurden hergestellt und geprüft, weil bei ihnen der N-Gehalt wesentlich erhöht ist gegenüber der Ausgangssubstanz.

Die Versuche, durch Änderungen am Tyrosinmolekül biologische Wirkungen in der gesuchten Richtung zu erzielen, sind also ergebnislos verlaufen, wenn man nicht die schwache Blutdrucksteigerung bei

---

1) A. Strecker, Ann. 1850, Bd. 73, S. 70. — G. Städeler, Ebenda 1860, Bd. 116, S. 77.

2) G. Beyer, Zeitschr. f. Chemie 1867, S. 436. Arch. f. Pharmak. 1867, II, Bd. 130, S. 44.

Nr. 12 als positiven Erfolg ansehen will. Bei allen diesen Substanzen war die Karboxylgruppe des Tyrosins im Prinzip erhalten geblieben und nur durch Alkylierung oder Amidierung verdeckt worden. Nun besteht ja aber die Möglichkeit, diese Karboxylgruppe ganz abzuspalten und dadurch zum entsprechenden Amin zu gelangen, und das war mit ein Grund zur Wahl gerade dieser Substanz als Ausgangsmaterial gewesen. Durch Erhitzen im Vakuum erhält man durch CO_2-Abspaltung das p-Oxyphenyläthylamin, im folgenden als Tyramin bezeichnet.

15. Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin).

$C_6H_4(OH)$—$CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 137,10.

Wir erhielten die Substanz aus reinem Tyrosin, indem wir dasselbe auf 310° im Metallbad erhitzten und das entstehende Sublimat unter Benutzung des Vakuums und intensiver Abkühlung im oberen Teil des Glasrohres kondensierten. Die freie Base wurde in das HCl-Salz übergeführt und durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt. Schmelzpunkt korrigiert 273—274°.

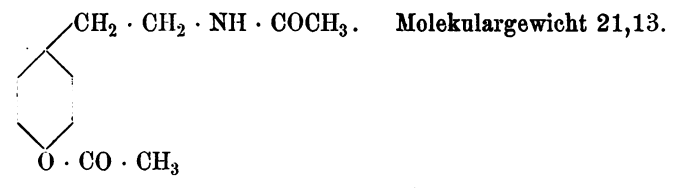
Über die Wirkungen dieser Substanz besteht schon eine ziemlich große Literatur[1]). Für unsere Versuche maßgebend ist die Feststellung, daß Tyramin beim Hunde den Blutdruck steigert und beim Kaninchen Temperaturerhöhung hervorruft. Letztere ist allerdings lange nicht so bedeutend, wie z. B. beim β-T. und auch nicht mit der gleichen Sicherheit zu erzielen; dafür treten aber auch weniger leicht Krämpfe auf als bei β-T. Es scheint somit das Tyramin energischer auf die Medulla als auf das Groß- und Mittelhirn zu wirken.

Wenn somit in bezug auf das Tyramin selber nichts neues zu berichten war, so erschien die Herstellung von Derivaten desselben um so interessanter, weil erstens hier ein biologisch wirksames Ausgangsprodukt vorlag und weil zweitens auffallenderweise das Tyramin in chemischer Hinsicht noch sehr wenig im Sinne der Herstellung von Derivaten bearbeitet war. Wir haben uns hierbei möglichst an dieselben Prinzipien wie bei den Tyrosinderivaten gehalten, um eventuell direkte Vergleiche über die Substituierungserfolge bei den Ausgangssubstanzen anstellen zu können.

1) Siehe Guggenheim, Die biogenen Amine. (Springer, Berlin.)



16. Diacetyltyramin.



Barger und Dale[1]) geben an, daß »Acetylderivate« des Tyramins keine sympathikomimetische Wirkung haben. In der chemischen Literatur konnten wir aber keine Angaben über die Herstellung solcher Substanzen finden. Wir haben das Diacetyltyramin in folgender Weise hergestellt: 1,6 g freies Tyramin wurden mit 1 g Na-Acetat und 3 ccm Essigsäureanhydrid zur Reaktion gebracht, im Ölbad bei 150° etwa $1^1/_2$ Stunde erwärmt und hernach langsam abgekühlt. Die Essigsäure wird mit Na_2CO_3 abgestumpft und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein Öl, das in Exsikkation über Na-Kalk getrocknet zu krystallisieren beginnt. Das Produkt wird durch Umkrystallisieren aus Äther gereinigt. Schmelzpunkt korrigiert 103°. Sehr leicht löslich in Alkohol, in heißem Wasser und in Eisessig.

N-Bestimmung nach Dumas: 6,53% N; berechnet für die Diacetylverbindung 6,33% N, während die Monoacetylverbindung 7,82% N verlangen würde.

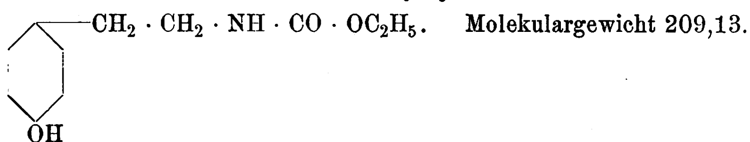
Wir waren auf Grund der Erfahrungen, die Cloetta und Waser bei der Substituierung des β-T. gemacht hatten, sehr gespannt darauf, ob die Acylierung die Wirkungen des Tyramins ebenfalls ins Gegenteil verwandeln werde. Beim Blutdruckversuch am Hunde zeigte sich nun in der Tat konstant ein sofort nach der Injektion einsetzendes Fallen des Blutdruckes. Schon bei 2 mg pro Kilogramm fiel der Druck vorübergehend um 30 mm Hg; bei größeren Dosen, bis 20 mg pro Kilogramm erreichte die Senkung sogar 40 und 50 mm Hg und dauerte auch länger an. Eine Steigerung wurde überhaupt nicht beobachtet.

Beim Kaninchen waren die Resultate schwankend. In der Regel wurde zuerst etwa 30—50′ nach der intravenösen Injektion ein leichtes Sinken der Temperatur beobachtet, dem dann aber in der 2. Stunde regelmäßig ein leichter Anstieg folgte. Die Dosierung hatte insofern einen Einfluß, als etwa 20 mg pro Kilogramm ohne Einfluß blieben, von 45 mg pro Kilogramm traten die oben genannten Erscheinungen ein. Diese sind offenbar so zu erklären, daß zunächst

1) Barger und Dale, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 19.

das acylierte Molekül seinen eher depressiven Einfluß auf die Temperatur ausübt, daß dann aber wahrscheinlich zum Teil die Acetylgruppen abgespalten werden und Tyramin entsteht, welches eine leichte Temperatursteigerung von höchstens 1° hervorrief. Es besteht also tatsächlich eine Übereinstimmung mit den bei der Acylierung von β-T. beobachteten Veränderungen der Wirkung.

17. Carbäthoxyltyramin.



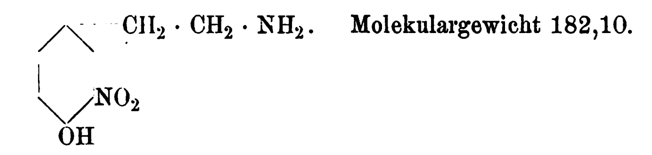
Gerade mit Rücksicht auf die Resultate, welche das Acetyltyramin ergeben hatte, schien es besonders interessant, den Verschluß der NH_2-Gruppe durch Carbäthoxyl zu untersuchen, weil dieses offenbar schwerer abspaltbar ist als die Acetylgruppe. Der Körper ist unbekannt. Die Herstellung geschah in folgender Weise: 1,75 g Tyraminchlorid wurden in 30 ccm H_2O gelöst, mit 10 ccm n. NaOH versetzt und dann unter intensiver Kühlung 1,32 g Chlorkohlensäureäthylester und nachher 13 ccm n. NaOH zugefügt. Diese Lösung wird 3 Stunden geschüttelt, wobei sich weißer flockiger Niederschlag bildet. Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus heißem Alkohol mehrmals umkrystallisiert. Schmelzpunkt 80—81° korrigiert. Die Krystalle sind schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in heißem Alkohol und Äther.

Die N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab 5,77% N; die Monocarbäthoxylverbindung verlangt 6,70% N; die Monocarbäthoxylverbindung mit zwei Wasser verlangt 5,72% N; die Dicarbäthoxylverbindung würde 4,98% N verlangen. Die Wasserbestimmung ergab 1,7 Mol. Wasser; es liegt also die Monoverbindung mit Krystallwasser vor.

Der Blutdruck beim Hunde wurde durch 10 mg pro Kilogramm vorübergehend um 20 mm Hg erniedrigt; ausnahmsweise wurde auch ein Blutdruckversuch bei der Katze ausgeführt, wobei 20 mg pro Kilogramm eine Senkung von 60 mm Hg herbeiführten. Die Temperatur des Kaninchens wurde weder positiv noch negativ verändert, d. h. die Ausschläge bewegten sich zwischen — 0,2 und + 0,3°.

Offenbar beherrscht also in bezug auf den Blutdruck der Verschluß der Aminogruppe das Bild in dem Sinne, daß die Umkehr der Wirkung erzielt wurde, während bei der Körpertemperatur die Unterschiede wahrscheinlich zu gering sind.

18. Nitrotyramin.



Der Körper ist unbekannt. Herstellung: 3,0 g freies Tyramin werden in wenig n-HNO_3 aufgelöst und langsam unter intensiver Kühlung auf — 5° 30 ccm konzentrierter HNO_3 (spezifisches Gewicht 1,40) zugefügt. Beim nachträglichen Reiben der kalten Lösung fallen gelbe Krystalle aus, welche abgesaugt und im Exsikkator über Na-Kalk getrocknet werden. Aus der konzentrierten wässerigen Lösung wird die Substanz durch viel Äther, ebenso aus der Lösung in Pyridin durch Essigester ausgefällt. Sie stellt ein gelbes Pulver dar, sehr leicht löslich in Wasser mit neutraler Reaktion. Schmelzpunkt 210° korrigiert.

Die N-Bestimmung nach Dumas ergab 15,89% N, während nach der Berechnung 15,40% N verlangt werden. Es kann aber nicht das HNO_3-Salz des Nitrotyramins vorliegen, weil dieses 17,14% N verlangen würde. Der etwas zu hohe N-Gehalt rührt vielmehr davon her, daß noch geringe Mengen HNO_3 der Base anhafteten, die nicht zu entfernen waren. Damit stimmt auch, daß die Substanz stets die Diphenylaminreaktion gab; auch wenn sie aus Pyridin gefällt worden war. Für die Tierversuche war diese geringe Salzbildung ohne Bedeutung.

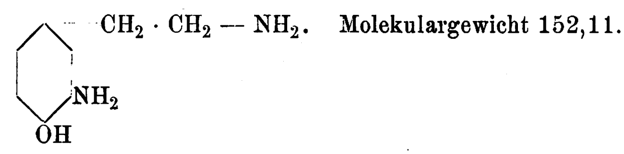
Die Körpertemperatur des Kaninchens wurde nicht verändert, dagegen zeigten sich nervöse Störungen, die bei Dosen von 40 mg pro Kilogramm zu starkem Zittern, Dyspnoe und leichten Krämpfen führten.

Beim Hunde wurden durch 5—10 mg pro Kilogramm eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes von 25, 40, 80, 90 und 120 mm Hg erzielt.

Bei einem Blutdruckversuch am Kaninchen wurde ebenfalls eine Steigerung von 20 mm Hg durch 11 mg pro Kilogramm hervorgerufen.

Man hat nach diesen Ergebnissen den Eindruck, daß die blutdrucksteigernden Wirkungen des Tyramins durch die Nitrogruppe eher verstärkt werden, während ein Einfluß auf die Temperatur sich nicht zeigte.

19. Aminotyramin.

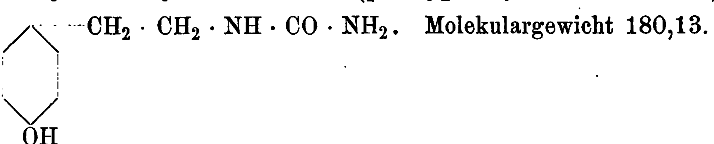


Der Körper ist unbekannt. Herstellung: 1,5 g Nitrotyramin werden in 50 ccm 10% HCl unter leichtem Erwärmen gelöst und unter Zugabe von 2 g granuliertem Zinn auf dem Wasserbade 2—3 Stunden erhitzt. Von dem ungelösten Zinn wird sorgfältig dekantiert, mit Wasser verdünnt und H_2S eingeleitet. Nach 24 Stunden wird von dem SnS abfiltriert, das Filtrat eingeengt unter gleichzeitigem Durchleiten von CO_2; falls dabei Trübung eintritt, nochmals filtriert und im Exsikkator über Na-Kalk getrocknet, wobei sich schöne seidenglänzende Krystallnadeln bilden. Die langen, weißen Krystalle sind leicht löslich in Wasser, die Lösung färbt sich bald grün; durch Zusatz von Azeton wird die Lösung sofort braun. Aus der alkoholischen Lösung kann die Substanz durch Äther gefällt werden. Die reinen Krystalle beginnen bei 180° zu sintern und zersetzen sich unter Aufschäumen und Schwarzwerden bei 225°.

Die N-Bestimmung nach Dumas ergab 14,71% N, berechnet 14,85%.

Die Körpertemperatur des Kaninchens wird durch 20—40 mg pro Kilogramm nicht verändert. Beim Hunde steigern kleine Dosen, d. h. bis zu 5 mg pro Kilogramm den Blutdruck; werden größere Mengen eingespritzt, bis zu 20 mg pro Kilogramm, so ist die Steigerung des Blutdruckes eine sehr heftige bis zu 70—80 mm Hg betragende, aber sie ist von kurzer Dauer und wird von einem intensiven Abfall unter die Norm gefolgt, so daß mitunter Schwankungen von 130 mm Hg innerhalb einiger Minuten beobachtet werden können. Womit die gewaltigen sekundären Senkungen, die ja auch beim Adrenalin mitunter vorkommen, zusammenhängen, läßt sich noch nicht bestimmt sagen.

20. Tyraminhydantoinsäure (p-Oxyphenyläthylharnstoff).



Der Körper ist unbekannt. Herstellung: 1,75 g Tyraminchlorid werden mit 1 g KCNO gut verrieben, in 20 ccm Xylol suspendiert

und aufgekocht (Siedepunkt 140°, wobei sich geringe NH_3-Entwicklung zeigt. Nach Zufügen von 1 ccm H_2O wird einige Minuten weiter gekocht, wobei die NH_3-Entwicklung zunimmt; dann nochmals 10 ccm H_2O zugefügt und schwächer erwärmt. Im Scheidetrichter wird die wässerige Schicht abgetrennt, das verbliebene Xylol 2mal mit je 10 ccm warmem Wasser ausgeschüttelt. Der wässerige Auszug wird 2mal mit Äther ausgeschüttelt, filtriert und im Exsikkator über H_2SO_4 stehen gelassen, worauf nach und nach die Krystallisation beginnt. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser erhält man glasglänzende, weiße Schuppen, Schmelzpunkt 122° korrigiert. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther.

Analyse	gefunden:	60,60% C	7,15% H	15,49% N
»	»	60,72 »	7,08 »	
»	berechnet:	59,95 »	7,11 »	15,56 » .

In Dosen von 30—50 mg pro Kilogramm wurde die Temperatur des Kaninchens nicht verändert; ebenso zeigte der Blutdruck beim Hunde nach Injektion von 11 mg pro Kilogramm keine Änderung.

Übereinstimmend mit den Erfahrungen bei dem aliphatischen Eiweißspaltprodukt, der Glutaminsäure, hat sich bei dem aromatischen Tyrosin gezeigt, daß es unmöglich ist durch Änderungen an dem Molekül aus dem biologisch indifferenten Körper einen pharmakologisch wirksamen zu machen. Sowie man aber die Karboxylgruppe des Tyrosins abspaltet und dadurch das entsprechende Amin erhält, was leider bei der Glutaminsäure nicht möglich ist, bekommt die Substanz typische Wirkung, die sich in den schon längst bekannten Steigerungen des Blutdruckes äußern und ferner auch, was bisher nicht beachtet war, Temperatursteigerung hervorruft. Das Tyramin verhält sich also in dieser Hinsicht ähnlich wie Adrenalin und wie β-T.

In völliger Übereinstimmung mit dem bei β-T. gemachten Erfahrungen (Cloetta und Waser, a. a. O.) zeigte sich auch hier, daß die Substituierung der Aminogruppe die spezifischen Wirkungen ändert. Durch Acetylierung wird die Blutdrucksteigerung in eine Senkung verwandelt, die Temperaturerhöhung dagegen kommt noch verspätet zum Ausdruck, weil die Acetylgruppe langsam abgespalten wird. Ist dagegen die Substituierung durch eine fester haftende Gruppe zustande gekommen (Carbäthoxyl oder Harnstoff), so ist das entsprechende Tyraminderivat seiner spezifischen Wirkungen völlig beraubt oder es zeigt sich die charakteristische Umkehr der Wirkung auf den Blutdruck. Wird das Molekül sonst verändert durch Eintritt einer NO_2- oder NH_2-Gruppe an anderer Stelle, so hat dies keinen besonderen Einfluß;

es scheint merkwürdigerweise die NO_2-Gruppe die blutdrucksteigernde Wirkung mehr zu erhöhen als die NH_2-Gruppe.

Um die hier gefundenen Tatsachen an einem größeren Material von Eiweißspaltprodukten zu kontrollieren, haben wir noch eine Reihe solcher Substanzen untersucht, wobei wir nach Möglichkeit neben der betreffenden Aminosäure auch das entsprechende Amin prüften[1]).

21. Glykokoll.

$CH_2 \cdot COOH$. Molekulargewicht 75,07.
|
NH_2

Die Substanz ist in Dosen bis zu 300 mg pro Kilogramm sowohl auf Körpertemperatur wie Blutdruck ohne Einfluß. Das entsprechende Amin:

21a. Methylamin,

$CH_3 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 31,05,

war in Dosen von 10—70 mg pro Kilogramm ohne Einfluß auf Körpertemperatur und bei Dosen von 10—20 mg pro Kilogramm beim Hunde ohne Einfluß auf den Blutdruck.

22. Sarkosin.

$CH_2 — COOH$. Molekulargewicht 89,06.
|
$NHCH_3$

In Dosen von 44—90 mg pro Kilogramm beim Kaninchen kein Einfluß auf die Temperatur wahrzunehmen; beim Hunde keine deutliche Änderung des Blutdruckes.

22a. Dimethylamin.

$CH_3 — NH — CH_3$. Molekulargewicht 45,06.

Das entsprechende Amin ist ebenfalls ohne Wirkung auf Temperatur und Blutdruck.

23. Alanin.

$CH_3 \cdot CH — COOH$. Molekulargewicht 89,06,
|
NH_2

sowie das demselben entsprechende Amin

1) Die Mehrzahl der betreffenden Substanzen war von der Firma Kahlbaum erhältlich, drei derselben verdanken wir der Freundlichkeit des Herrn Prof. Winterstein vom agrikulturchemischen Institut und zwei Produkte haben wir selber hergestellt.

23a. Äthylamin,

$CH_3 - CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 45,06

sind ohne Wirkung auf Temperatur in Dosen von 50—90 mg pro Kilogramm und auf den Blutdruck in Dosen von 10—50 mg pro Kilogramm. Auch die entsprechende Dikarbonsäure

23b. Asparaginsäure,

$$\begin{array}{ll} CH_2 \cdot & CH \cdot COOH. \\ | & | \\ COOH & NH_2 \end{array}$$ Molekulargewicht 133,6

war, wie nach den Erfahrungen mit der Glutaminsäure von vornherein zu erwarten gewesen, ganz unwirksam in den untersuchten Dosen. (Kaninchen bei 130 mg pro Kilogramm, Hund bis 30 mg pro Kilogramm.)

24. α-Aminobuttersäure.

$$\begin{array}{l} CH_3 - CH_2 \cdot CH \cdot COOH. \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad NH_2 \end{array}$$ Molekulargewicht 103,08.

Ohne Einfluß auf Temperatur und Blutdruck in Dosen bis zu 100 mg pro Kilogramm Kaninchen und 20 mg pro Kilogramm Hund. Das entsprechende Amin

24a. n-Propylamin,

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 59,08

dagegen zeigte eine pharmakologische Wirkung in beiden Richtungen. Beim Kaninchen erhöhten Dosen von 11—40 mg pro Kilogramm die Temperatur um 0,9—1,1°. Beim Hunde bewirkten 13—26 mg pro Kilogramm eine, allerdings nicht lange andauernde Steigerung des Blutdruckes um 15—25 mm Hg.

25. α-Aminoisovaleriansäure (Valin).

$$\begin{array}{l} (CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH \cdot COOH. \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad NH_2 \end{array}$$ Molekulargewicht 117,11.

In Dosen von 40 mg pro Kilogramm ist die Substanz ohne Wirkung beim Kaninchen, dagegen erhöhen Dosen von 60 und 80 mg pro Kilogramm die Temperatur um 0,8°. Beim Hunde dagegen verursachen 20 mg pro Kilogramm eine Senkung des Blutdruckes um 50 mm Hg. Der gesunkene Blutdruck wurde in einem der Experimente künstlich durch β-T. wieder erhöht und nun erneut 20 mg pro Kilogramm Valin eingespritzt, was wieder eine Senkung von 40 mm Hg hervorrief. In direktem Gegensatz zu diesen Beobachtungen macht das entsprechende Amin:

25a. Isobutylamin,

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 73,11

beim Kaninchen keine Anderung der Temperatur; beim Hunde dagegen wird an Stelle der Blutdrucksenkung eine leichte Steigerung von 10 mm Hg durch 10 mg pro Kilogramm bedingt.

25b. n-Blutylamin,

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 73,11

ist wie das vorhergehende Amin ohne Einfluß auf die Körpertemperatur des Kaninchens, dagegen wird auch hier durch 15 mg pro Kilogramm beim Hunde eine Steigerung des Blutdruckes um 25 mm Hg verursacht. Daneben scheint die Substanz auch stark erregend auf das Atemzentrum einzuwirken, so daß durch die heftig einsetzenden Atembewegungen bei großen Dosen (30 mg pro Kilogramm) der Blutdruck eher erniedrigt wird.

26. Leucin.

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Molekulargewicht 131,11.

Von dieser Aminosäure ist bereits bekannt, daß sie weder bei Mensch noch Tier in kleineren Dosen Veränderungen hervorruft. Dagegen zeigten die hierhergehörenden Amine sich wenigstens in bezug auf den Blutdruck aktiv.

26a. Isoamylamin,

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 87,11

macht in Dosen von 37—100 mg pro Kilogramm keine Temperatursteigerung beim Kaninchen. Beim Hunde dagegen bewirken 8 mg pro Kilogramm ein Steigen des Blutdruckes um 40 mm Hg. 11,5 mg pro Kilogramm steigern den Druck um 50 mm Hg und 23 mg pro Kilogramm verursachen zunächst ein rasches Fallen von 40 mm Hg, worauf der Druck langsam anfängt zu steigen und schließlich auf 80 mm über normal steht.

Da die Hunde bei dieser Substanz eine psychische und motorische Exzitation zeigten, bestand die Möglichkeit, daß die pressorische Wirkung eine Folge der zerebralen Wirkung sein könnte. Es wurde deshalb in einem Versuch der Hund dezerebriert und künstliche Atmung eingeleitet. Die Blutdrucksteigerung kam jedoch auch hier deutlich zum Ausdruck.

26b. Tertiäres Amylamin.

$(CH_3)_2 = C(NH_2) — C_2H_5$. Molekulargewicht 87,11.

Beim Kaninchen zeigen Dosen von 37—62 mg pro Kilogramm keine Temperaturänderung; beim Hunde dagegen wird der Blutdruck durch 11,5 mg pro Kilogramm um 56 mm Hg gesteigert, durch 21 mg pro Kilogramm um 80 mm Hg.

26c. Methylisoamylamin,

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$. Molekulargewicht 101,11

zeigt, gerade wie Isoamylamin, bei der intravenösen Injektion am Hunde zuerst rasches Fallen des Blutdruckes, der sich dann langsam erholt und über die Norm ansteigt. Bei 12 mg beträgt z. B. der primäre Fall 40 mm Hg, die sekundäre Steigerung ebenfalls 40 mm Hg, also eine Differenz von 80 mm; bei 25 mg pro Kilogramm ist die Differenz noch wesentlich größer: 60 mm unter normal und 74 mm über normal. Während des Sinkens zeigt sich auch hier starke Erregung der Atmung und leichte Zuckungen.

27. Äthylendiamin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$. Molekulargewicht 60,07.

Von dieser Substanz berichten Desgrez und Dorleans[1]) auffallenderweise, daß sie eine Senkung des Blutdruckes beim Kaninchen bewirke. Da aber für alle diese Amine die Blutdruckänderungen mit Sicherheit nur am Hunde feststellbar sind, haben wir diese Substanz auch geprüft und dabei obige Angabe bestätigt gefunden. Allerdings braucht es größere Dosen, als von den anderen Aminen, indem 20 mg pro Kilogramm noch keine Wirkung hervorbringen, 40 und 50 mg dagegen eine Senkung von 30 mm Hg bedingen. Diese Senkung tritt auch auf, wenn vorher der Blutdruck künstlich durch β-T.-Injektion erhöht worden war.

28. Hydroxylamin.

$NH_2 \cdot OH$. Molekulargewicht 32,02.

Es ist dies das einfachste unter allen Aminen, welche aus Eiweiß entstehen können. Die Substanz ist wohl zuerst von Raimundi und Bertoni[2]) untersucht und als ein heftiges Gift bezeichnet worden,

1) Desgrez und Dorleans, C. r. 1912, Bd. 154, S. 1109 und 1913, Bd. 156, S. 823.

2) Raimundi und Bertoni, Gaz. chim. Ital. 1882, Bd. 12, S. 199.

das namentlich hämolytisch wirke. Nach Binz[1]) soll die Giftigkeit auf der Bildung von Nitriten beruhen. In beiden Fällen wäre wohl ein Sinken des Blutdruckes zu erwarten, und diese Annahme fand auch in unseren Versuchen ihre Bestätigung, indem 10 mg pro Kilogramm eine Erniedrigung von 60 und 54 mm Hg verursachten. Beim Kaninchen wurde die Temperatur durch 18 mg pro Kilogramm um 0,5° erniedrigt. Schon bei 10 mg wurden Atemnot und Krampferscheinungen beobachtet.

Die hier zuletzt noch mitgeteilten Ergebnisse bei verschiedenen aliphatischen Eiweißabbauprodukten zeigen in Übereinstimmung mit den bei der Glutaminsäure, dem Tyrosin und Tyramin gemachten Erfahrungen, daß zum Zustandekommen der pharmakologischen Wirkungen auf die Temperatur oder den Blutdruck eine freie oder alkylierte Aminogruppe vorhanden sein muß, bei Abwesenheit einer Karboxylgruppe. Gegenüber dieser Forderung spielt die Erhöhung der Basizität z. B. durch Verschluß der Karboxylgruppe (Alkylierung), Karbäthoxylbildung oder die Vermehrung des N-Gehaltes keine ausschlaggebende Rolle. Die Acylierung der NH_2-Gruppe wirksamer Amine scheint die spezifischen Wirkungen aufzuheben oder sogar ins Gegenteil zu verwandeln, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen beim β-T. In gleicher Weise scheint die Harnstoffbildung oder die Karbäthoxylierung an der Aminogruppe zu wirken. Dagegen hat sich, wie ja auch zu erwarten gewesen, gezeigt, daß das Amin an sich noch keine Gewähr für eine biologische Wirkung bietet, indem einige dieser Amine sich als ganz wirkungslos zeigen, andere dagegen (Äthylendiamin und Hydroxylamin) sogar eine Senkung des Blutdruckes bedingen. Offen gelassen werden muß hier die Frage, ob bei den optisch aktiven Substanzen die isolierte Prüfung der rechts- oder linksdrehenden Fraktion eine wesentliche Änderung der Wirkung ergeben hätte. Die Herstellung solcher Substanzen lag außerhalb unserer Arbeitsmöglichkeiten.

Was speziell die Wirkung der aliphatischen Amine auf die Körpertemperatur anbetrifft, so ergibt sich, daß eine sichere Steigerung derselben nur Äthylamin und Propylamin und auch diese erst in größeren Dosen erkennen ließen; alle die anderen untersuchten Amine waren nicht fiebererzeugend. Wir dürfen daraus wohl schließen, daß bei den aliphatischen Spaltungsprodukten des Eiweißes die pyrogene Wirkung wahrscheinlich erst bei höheren Molekulargewichten beginnt; bei den

1) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 403.

aromatischen scheint das Tyramin gerade die Grenze zu bilden, von wo ab eine Beeinflussung der Temperatur zu erwarten ist.

Viel deutlicher treten dagegen auch in der aliphatischen Reihe die Wirkungen auf den Blutdruck auf. Schon bei Propylamin ist die Steigerung erkennbar, namentlich deutlich dann aber bei den vier Amylderivaten, die an Intensität der Wirkung des Tyramin fast erreichen. Es scheint das darauf hinzudeuten, daß bei diesen Abbauprodukten die erregenden Wirkungen am verlängerten Mark zuerst auftreten und erst später, d. h. bei höherem Molekulargewicht sich auch am Zwischenhirn bemerkbar machen. Daß die blutdrucksteigernde Wirkung ziemlich tief unten angreift, geht daraus hervor, daß bei einem dezerebrierten Hunde die Amylderivate noch die Wirkung ausübten. Es kann sich also bei diesen Blutdrucksteigerungen nicht etwa um eine vom Groß- oder Zwischenhirn auf die Medulla fortgeleitete Erregung handeln, sondern die Wirkung auf das Vasomotorenzentrum ist eine primäre und offenbar ganz besondere Eigenschaft solcher Amine. Es ergibt sich somit, daß die Kongruenz der Wirkung auf Temperatur und Blutdruck, wie sie beim β-T. so deutlich vereinigt ist, durchaus keine regelmäßige Erscheinung darstellt in dem Sinne, daß die eine Wirkung nicht ohne die andere vorhanden ist. Jedenfalls scheint die pressorische Wirkung bei den proteinogenen Aminen niederer Stufe häufiger vertreten zu sein als die fiebererzeugende. Es wäre gemäß den bisher erzielten Resultaten von Interesse zu untersuchen, wie sich höhere Moleküle aliphatischer und aromatischer Art in dieser Hinsicht verhalten. Es wäre möglich, daß zunächst ein Ausgleich und dann eine Umkehr der beiden Einwirkungen sich zeigen würde derart, daß bei steigendem Molekulargewicht die fiebererzeugende hervor- und die pressorische zurücktritt. Doch dürften sich da leider sehr erhebliche Schwierigkeiten in der Materialbeschaffung einstellen, wenn man mit reinen Substanzen arbeiten will. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, daß die Amylgruppe z. B. in größeren Dosen zunächst starke Blutdrucksenkung bedingt und erst nachträglich eine ebenso starke Erhöhung.

Für die Pathologie des Fiebers ergibt sich aus Obigem, daß die Erhöhung der Körpertemperatur nicht nur durch Albumosen und Peptone, sondern durch viel weiter abgebaute, relativ einfache und krystallisierende Amine erzeugt werden kann, und daß gleichzeitig durch solche Stoffe auch eine erregende Wirkung auf die Zirkulation ausgeübt werden kann. Wir können uns auf Grund der hier beobachteten Diskrepanzen zwischen Fiebererzeugung und

Zirkulationsbeeinflussung sehr wohl vorstellen, daß bei fieberhaften Zuständen der Blutdruck und die Pulszahl ganz verschieden und nicht proportional der Temperatur sich verhalten werden, je nach den besonderen Eigenschaften, die dem betreffenden Amin zukommen. Auch die teilweise beobachtete Erregung des Atmungszentrums ist von Bedeutung, um so mehr als sie meist einhergeht mit Erregungszuständen an der Großhirnrinde. Es würde dies darauf hinweisen, daß nicht immer nur die Temperaturerhöhung als solche die Ursache der Polypnoe und Exzitation der Fiebernden ist.

Die vielen Möglichkeiten, die sich aus der Bildung und der Kombination der Wirkung solcher Amine im fiebernden Organismus ergeben, bieten uns eine weitere Erklärung für den äußerst wechselnden Verlauf der Symptomatologie der fieberhaften Infektionskrankheiten.

Temperatursteigerung und Zirkulationsänderung sind die einzigen objektiven Symptome der sogenannten Protoplasmaaktivatoren oder Resistenzerhöhungsmittel. Gegenüber der rein empirischen Anwendung unbekannter Gemenge (Milch, Casein, Albumosen usw.) dürften systematische Untersuchungen mit krystallisierten Körpern eher in dieser für die unspezifische Therapie sehr wichtigen Frage zur Klarheit führen. Obige Untersuchungen könnten hierfür wegleitend werden, wenigstens für alle die Untersucher, welche nicht von vornherein einem Nicht-Kolloid jede Bedeutung für diese Art Wirkung absprechen.



XVIII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

(2. Reihe.)

26. Menthol als Beispiel eines erregenden Giftes.

Von

Wolfgang Heubner.

(Eingegangen am 5. XII. 1922.)

Vor kurzem haben Wieland und Mayer[1]) die Frage erörtert, ob die Steigerung der Wirkung der Krampfgifte durch Kohlensäure als eine Addition zweier erregenden Einflüsse aufzufassen sei oder ob man den Krampfgiften nur einen erregbarkeitssteigernden Einfluß gegenüber dem Dauerreiz Kohlensäure zuzuschreiben habe. Sie geben zu erkennen, daß sie mehr der zweiten Annahme zuneigen, indem sie sich darauf berufen, wir würden »mehr und mehr zu der Erkenntnis gedrängt, daß die pharmakologischen Reaktionen, die Wirkungen körperfremder Stoffe auf die Zelle, wohl selten unmittelbare sind, sondern daß das Gift hemmend oder fördernd in einen physiologischen Mechanismus eingreift«.

Der Inhalt dieses Satzes scheint mir nicht sehr klar zu sein, insofern er einen Zweifel übrig läßt, was als »unmittelbare« Giftwirkung verstanden werden soll. Vor allem aber möchte ich aus einer grundsätzlichen Anschauung heraus dagegen Stellung nehmen: Der angeführte Wortlaut setzt »physiologischen Mechanismus« als etwas Gegebenes, an dem wirksame Substanzen nur quantitativ etwas ändern. Ich meine umgekehrt, daß die Aufklärung der qualitativen Wirkungsart chemischer Substanzen dazu führen kann und soll, wichtige Anteile des physiologischen Mechanismus zu durchschauen. Da ich überzeugt bin, daß Wieland und Mayer im Grunde diese Ansicht teilen, hoffe ich auch auf ihr Einverständnis damit, daß die Fassung des oben zitierten Satzes nicht sehr glücklich gewählt war.

Wichtiger dürfte die präzisere Fragestellung sein, ob Erregungen, die wir als Folgen von Giftzufuhr kennen, immer nur auf Steigerung der Erregbarkeit für die gewöhnlichen Reize zurückzuführen sind, denen jedes giftempfindliche Gewebselement im normalen Leben

1) Aepp. 1922, Bd. 95, S. 5 und 15.

dauernd ausgesetzt ist. Diese Vorstellung würde eine gewisse Ökonomie des Denkens mit sich bringen und ist aus diesem Grunde der Prüfung wert. Ihr entgegen steht die bisher unbestrittene Vorstellung, daß körperfremde chemische Substanzen auch als solche unmittelbare Erregungsmittel sein können, d. h. durch ihre Gegenwart die Erregung auslösen, wie etwa ein elektrischer Strom. Daß es chemische Reize gibt, erkennen ja Wieland und Mayer ausdrücklich an, nur scheinen sie deren Zahl eingrenzen und z. B. auf die Wasserstoffionen und andere physiologisch dauernd vorhandene Stoffe beschränken zu wollen.

Die prinzipielle Bedeutung der Frage veranlaßte mich, nach einer Probe zu suchen, durch die wenigstens für einen bestimmten Fall die Entscheidung getroffen werden könnte: liegt Erregbarkeitssteigerung oder unmittelbare Erregung durch den »chemischen Reiz« des Giftes vor? Wieland und Mayer betonen mit Recht, daß für die Kombination Krampfgift + Kohlensäure die Entscheidung experimentell schwer zu erbringen ist. Dies dürfte für alle Erregungsformen gelten, bei denen der chemische Reiz eines Stoffwechselproduktes beteiligt sein kann. Anders liegt es bei den Sinnesempfindungen des Geruches und Geschmackes; z. B. ist die große Gruppe der Bitterstoffe ja nur durch die ihnen eigene Erregung bestimmter Nervenelemente zusammengehalten, und die Erregung dieser Nervenelemente erfolgt nur durch die Gegenwart eines bitteren Stoffes; hier ist der Zusammenhang zwischen Erregung und körperfremder Substanz nach meiner Ansicht einwandfrei klar und damit bereits im Prinzip entschieden, daß es unmittelbar erregende Gifte gibt. Immerhin könnte man den Begriff des »adäquaten Reizes« heranziehen und die Bitterstoffe noch gewissermaßen als »physiologische« Reize bezeichnen, wenn auch die biologische Bedeutung des bitteren Geschmackes wohl als durchaus ungeklärt gelten muß.

Demgegenüber ist die Kälteempfindung nach Mentholzufuhr sicherlich nicht durch einen adäquaten Reiz bedingt. Nach dem, was darüber bisher bekannt war, schien es mir möglich, daß diese Wirkung als Erregbarkeitssteigerung zu betrachten sei.

Denn sowohl in den Versuchen Goldscheiders[1]) über lokale Mentholwirkung an der Haut, wie in der anschaulichen Schilderung von Schwenkenbecher[2]) über die an vielen Orten bemerkbare Kälteempfindung nach innerlicher Aufnahme großer Dosen gesellen sich zu der Gegenwart der spezifischen Substanz noch andere Reize, seien es Temperatur-

1) Gesammelte Abhandlungen I, 1898, S. 250 und 272.

2) Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 28.



unterschiede oder mechanische Berührungen. Alle diese Reize, und zwar bekanntlich auch »Wärmereize«[1]), können die Kälteorgane erregen, und deshalb könnten alle Kältempfindungen unter Mentholeinfluß auf Steigerung der Erregbarkeit beruhen, sofern solche Reize nicht ausgeschlossen sind. Allerdings kam Goldscheider (a. a. O.) zu der Auffassung, daß Menthol unmittelbar errege und außerdem die Erregbarkeit steigere; dies besonders wegen der Verstärkung der auf einen Kältereiz folgenden Empfindung; doch behandelt er die Frage nicht weiter, ob unmittelbare Erregung und Erregbarkeitssteigerung voneinander abhängen könnten.

Ich versuchte, Menthol mit Kälteorganen unter Ausschaltung jedes anderen Reizes in Kontakt zu bringen. Dies gelang leicht auf folgende Weise:

Von einem Gebläse führte eine Rohrleitung zu einem System von hintereinander geschalteten Rohren, die alle in ein Wasserbad von 45—50° versenkt waren; es folgten aufeinander ein Schlangenrohr, ein U-Rohr mit wasserbefeuchteten Bimssteinstücken und ein Dreiweghahn; von ihm führte der eine Weg durch ein U-Rohr mit trockenen Bimssteinstücken, der zweite durch ein U-Rohr mit Bimssteinstücken, die vorher mit geschmolzenem Menthol getränkt worden waren; durch ein T-Stück führten beide Wege wieder zusammen in ein kurzes Schlauchstück, das aus dem Wasserbad herausleitete; an seinem Ende trug es wiederum ein kleines T-Stück, an dessen Kreuzung die Kugel eines eingeführten Thermometers saß. Zu Beginn des Versuches blieb das mentholbeschickte Rohr ausgeschaltet. Je nach dem Grade der Anstellung des Gebläses und der Erwärmung des Wasserbades wurde durch die Leitung ein Luftstrom verschiedener Geschwindigkeit und verschiedener Temperatur geschickt, der stets mit Wasserdampf gesättigt war. Das Ende des letzten T-Stückes wurde in die Mundhöhle eingeführt und der Luftstrom auf den Gaumen oder die Zunge gerichtet, so daß er zwischen den leicht geöffneten Lippen wieder entwich, während die Atmung durch die Nase und den Nasenrachenraum ganz unabhängig davon erfolgte; dabei konnte mit Leichtigkeit eine Einstellung der Stromgeschwindigkeit und der Temperatur gefunden werden, die mit völliger Indifferenz der Empfindung auf den bestrichenen Schleimhäuten der Mundhöhle einherging, z. B. bei einer Thermometerablesung von 35,5°. Wurde nun der Dreiweghahn im Wasserbad gedreht, während alles andere unverändert blieb, so mischte sich dem gleichen, feuchten, warmen Luft-

1) Lehmann, Die Hauptgesetze des menschlichen Gefühlslebens 1892. — v. Frey, Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut 1895, zitiert nach Alrutz, Zeitschr. f. Psychologie 1908, Bd. 47, S. 161. — Ebbecke, Pflügers Arch. 1917, Bd. 169, S. 395.

strom etwas Menthol bei: nach wenigen Sekunden trat die Empfindung von Kälte auf, die sich allmählich verstärkte.

Der Versuch verlief in genau der gleichen Weise, wenn die Temperatur einen halben, einen ganzen oder mehrere Grade höher war, also bis in das Gebiet hinein, wo vor der Mentholzuleitung eine deutliche Wärmeempfindung bestand.

Auch an anderen Gegenden des Körpers, z. B. dem Naseneingang, den Augenlidern, den Streckseiten der Finger, ergab sich das Gleiche, wenn auch die Versuchsanordnung für die äußere Haut nicht sehr geeignet war, da sich ja leicht etwas Wasser kondensierte.

Durch den geschilderten Versuch scheint mir entschieden zu sein, daß Menthol eine unmittelbar erregende Wirkung auf die Kälteorgane hat, d. h. als einziger (chemischer) Reiz, als »Komplementärbedingung«[1]) die Erregung setzt.

Ohne Zweifel wirkt es aber auch — nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch — erregbarkeitssteigernd. Denn der Erfolg eines beliebigen Reizes, z. B. geringer Abkühlung, besteht unter Menthol in einem viel stärkeren Empfindungsgrad, wie bereits Goldscheider betonte. Es erhebt sich aber die Frage, ob diese Steigerung des Reizerfolges nicht als eine Kombination zweier Erregungen aufgefaßt werden kann. Daß der Effekt zweier Wirkungen größer ist, als die Summation erwarten ließe, ist ja heute kein ungewohnter Gedanke mehr. Auch ist es ein wiederholt erörtertes Problem der Physiologie, wieweit eine gleichzeitige Erregung durch mehrere Reize als »gesteigerte Erregbarkeit« für einen der beteiligten Reize in Erscheinung tritt[2]).

Ich meine, daß genau die gleichen Wirkungsmöglichkeiten, die an den spezifisch differenzierten, kälteempfindlichen Nervenapparaten nachweisbar sind, prinzipiell auch allen übrigen erregbaren Elementen zugebilligt werden müssen. Nach wie vor behält also auch für die Hirnkrampfgifte die Auffassung hinreichende Wahrscheinlichkeit, daß sie unmittelbare Erregungsmittel sind.

Zusammenfassung.

Bei der Erregung der Kälteorgane durch Menthol spielt das Mittel die Rolle eines chemischen Reizes, d. h. seine Gegenwart allein genügt zur Überführung des unerregten Zustandes in den erregten.

1) Vgl. dazu Jensen, Reiz, Bedingung und Ursache in der Biologie in Schaxels Abhandlungen zur theoretischen Biologie, Berlin 1921, Hft. 11.

2) Vgl. z. B. Ebbecke, Pflügers Archiv 1920, Bd. 179, S. 73, 85ff.



XIX.

Aus dem Pharmako-Therapeutischen Institut der Reichsuniversität Leiden.

Über die Verstärkung der Giftwirkung bei Versuchen an überlebenden Organen.

(I. Teil.)

Von

W. Storm van Leeuwen und A. v. Szent Györgyi.

(Mit 13 Kurven.)

(Eingegangen am 2. XI. 1922.)

Untersuchungen, welche in früheren Publikationen mitgeteilt wurden[1]), haben gezeigt, daß reines Kephalin die Eigenschaft hat, die Wirkung der Salze von Pilokarpin und Cholin auf den isolierten Darm zu verstärken. Bei dieser Arbeit zeigte es sich, daß der verstärkende Einfluß von Kephalin besonders von dem Dispersionsgrad der benutzten Kephalinemulsionen abhängt; Emulsionen von hohem Dispersionsgrad waren wirksamer als solche von niedrigem Dispersionsgrad. Dies brachte uns dazu, die Ultrafiltrate von Kephalinemulsionen zu untersuchen. Da Vorversuche ergaben (wie schon früher erwähnt), daß diese Ultrafiltrate in der Tat sehr wirksam sein können, so hielten wir es für nötig, die Frage etwas genauer zu untersuchen.

Die Ultrafiltrate wurden erhalten, indem Kephalinemulsionen unter 2 Atmosphären Druck durch eine Kollodiummembran gepreßt wurden, welche erhalten wurde, indem gewöhnliches Filtrierpapier in eine 3%ige Kollodiumlösung in Essigsäure (unter Zusatz von 10% K_2CO_3) gelegt und dann in fließendem Wasser gewaschen

1) Storm v. Leeuwen und v. d. Broeke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 88, S. 304. — Storm v. Leeuwen und v. d. Made, Ebenda Bd. 88, S. 318 — Storm v. Leeuwen, Journ. of Pharm. and exp. Therap. Bd. 17, S. 1. — Storm v. Leeuwen and Zeydner, Ebenda Bd. 17, S. 121. — Storm v. Leeuwen and v. Szent Györgyi, Ebenda Bd. 18, S. 257 und 271; Bd. 20, S. 1.

wurde. Die Dichtigkeit der so erhaltenen Membran wurde stets mittels Hämoglobinlösung kontrolliert. Membranen, welche Spuren von Hämoglobin durchließen, wurden verworfen.

Die vollkommen klaren Ultrafiltrate der 0,25%igen Kephalinemulsionen ergaben bei Versuchen mit dem isolierten Darm in Tyrodelösung stets eine Verstärkung der Pilokarpinwirkung und außerdem schienen sie fast ebenso wirksam zu sein wie Kephalinemulsionen selbst. Wenn der auf dem Filter gebliebene Rückstand wieder mit Wasser aufgenommen wurde, bis zum ursprünglichen Volumen aufgefüllt, und wieder auf Verstärkungswirkung geprüft wurde, so zeigte er sich ebenso wirksam wie die Emulsion vorher. Wenn wieder ein Ultrafiltrat von dieser Emulsion gemacht wurde, so ergab sich wieder ein wirksames Filtrat, und der Rückstand in Wasser aufgenommen, war auch noch wirksam. Diese Operationen konnten 5mal wiederholt werden ohne irgend eine bemerkbare Verminderung der Verstärkungswirkung der Filtrate.

Auf der Suche nach einer Erklärung für diese Tatsachen waren folgende Möglichkeiten zu berücksichtigen:

1. Die benutzten Kephalinemulsionen enthielten das Kephalin in kolloidalem Zustand; ein kleiner Teil davon war jedoch in echter Lösung und konnte folglich durch Kollodium filtriert werden. Wenn der Rückstand in Wasser aufgenommen wird, so geht wieder eine Spur Kephalin in echte Lösung, kann wieder abfiltriert werden usw. Deshalb besteht die Möglichkeit, daß nur der gelöste Teil des Kephalins wirksam ist, während der in kolloidaler Lösung befindliche Teil nicht wirksam ist.

2. Die Wirkung des Kephalins kann auf die Zersetzungsprodukte zurückzuführen sein, welche sich bei Aufnahme des Ultrafiltratrückstandes in Wasser sofort bilden.

Die letzte Annahme schien uns die wahrscheinlichste. Die bei den letzten Versuchen benutzten Kephalinproben, welche uns freundlichst von Dr. Levene vom Rockefeller-Institut zugeschickt waren, waren absolut rein, insofern sie kein Lezithin und andere Lipoide enthielten. Sie waren jedoch in unserem Laboratorium erhebliche Zeit aufbewahrt gewesen, sahen braun aus und reagierten sauer, waren also teilweise zersetzt. Wir hatten es deshalb für wahrscheinlich gehalten, daß die Verstärkungswirkung der Kephalin-Ultrafiltrate auf Zersetzungsprodukte des Kephalins zurückzuführen ist. Dies brachte uns auf eine Untersuchung über den Einfluß dieser Zersetzungsprodukte auf Giftwirkung. Nach Ansicht der meisten Arbeiten (siehe MacLean) besteht das Kephalinmolekül aus:

1. zwei Fettsäuren: {Stearinsäure: $C_{18}H_{36}O_2$ / Linolsäure: $C_{18}H_{32}O_2$,
2. Aminoäthylalkohol: $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$,
3. Glyzerin und Phosphorsäure.

Man muß aber berücksichtigen, daß es bisher niemandem geglückt ist, bei der Elementaranalyse von Kephalin Werte zu erhalten, welche vollkommen übereinstimmen mit denen, welche nach den obigen theoretischen Formen für das Kephalinmolekül zu erwarten sind.

In der Tat läßt Levene, einer der hervorragendsten Erforscher der Lipoid-Chemie, die Frage offen, ob das Kephalinmolekül noch eine bisher unbekannte Substanz enthält. Dies ist in Verbindung mit unseren Ergebnissen besonders wichtig, insofern wir gefunden haben, daß die minimalsten Spuren gewisser Substanzen unter Umständen Giftwirkungen sehr verstärken können. Möglicherweise ist also die Verstärkungswirkung von Kephalin auch noch auf andere Substanzen zurückzuführen als bloß auf die bekannten Bestandteile des Moleküls. Von den bekannten Bestandteilen des Kephalins konnten drei als gewöhnliche Handelsprodukte sofort geprüft werden, nämlich: Stearinsäure, Linolsäure und Aminoäthylalkohol. Wir hielten es für ratsam, auch noch zwei andere Fettsäuren zu untersuchen, nämlich Ölsäure und Linolensäure. Die Untersuchung der zuletzt genannten Substanz wurde uns von Dr. Levene empfohlen. Stearinsäure hat keine ungesättigte Bindung, Oleinsäure eine ungesättigte Bindung, Linolsäure hat zwei. Da sich ergab, daß diese Fettsäuren Unterschiede in ihrem physiologischen Verhalten zeigen, welche eventuell auf Unterschiede in der Zahl der ungesättigten Bindungen zurückzuführen sind, so war es interessant, die Wirkung von Linolensäure zu prüfen, welche drei ungesättigte Bindungen hat. Wir mußten aber feststellen, daß keine Beziehung zwischen Verstärkungswirkung und Anzahl der ungesättigten Bindungen im Fettsäuremolekül gefunden werden konnte.

Methode.

Bei allen Versuchen wurde der Einfluß der Fettsäuren und des Aminoäthylalkohols auf die Giftwirkung in folgender Weise geprüft:

Pilokarpin (oder Histamin oder Cholin) wurde dem isolierten Darm in wechselnden Mengen zugegeben (und dann wieder ausgewaschen, bis eine Dosis des Giftes gefunden wurde, welche bei drei aufeinanderfolgenden Gaben eine Kontraktion konstanter Größe hervorrief). Wenn die letzte Dosis des Giftes ausgewaschen war, so wurde eine kleine Menge Fettsäure der Tyrodelösung zugefügt, worin der Darm sich befand, 5 Minuten später wurde dieselbe Dosis

Pilokarpin gegeben und beobachtet, ob die nun folgende Kontraktion des Darmes größer war wie zuvor.

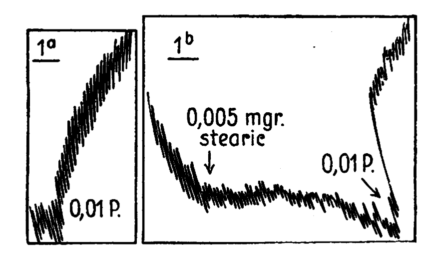
Die Fettsäuren wurden in Form ihrer Alkalisalze verwendet. Übrigens war die Substanzmenge so klein, daß niemals eine Änderung der H-Ionenkonzentration der Tyrodelösung eintreten konnte.

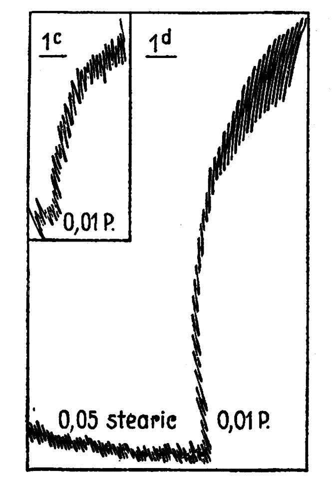
Ergebnisse.

1. Fettsaure Salze.

Stearinsäure hatte eine Verstärkungswirkung in Dosen von 0,05—0,5 mg bei Zusatz als Natriumsalz zu 60 ccm Tyrodelösung. Kleinere Mengen waren unwirksam, größere aber auch.

Kurve 1 *a*—*d*, zeigt die Verstärkungswirkung von 0,05 mg Stearinsäuresalz, während 0,005 mg unwirksam waren.





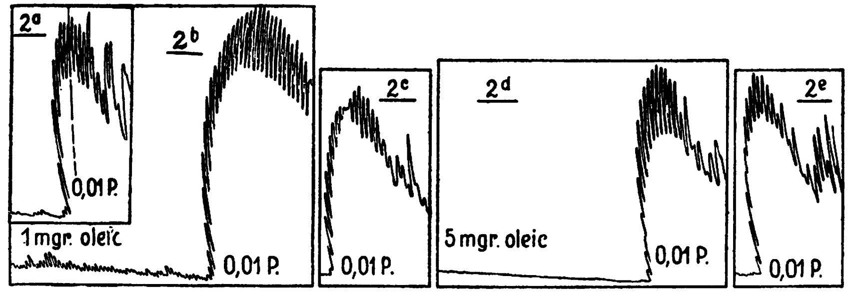
Kurve 1 *a*—*d*. Einfluß des Natriumsalzes von Stearinsäure auf die Wirkung von Pilokarpinhydrochlorid auf den isolierten Katzendarm. Kurve 1 *a* und *c*. Wirkung von 0,01 mg Pilokarpinhydrochlorid, zugefügt zu 60 ccm Tyrodelösung. Kurve 1 *b*. 0,005 mg Stearinsäure wird zugefügt zu Tyrodelösung, worin der Darm hängt, und nach 5 Minuten wird 0,01 mg Pilokarpin zugefügt. Kurve 1 *d*. Dasselbe Experiment mit 0,05 mg Stearinsäure.

Ölsäure. Oleinsäure wirkt ebenso wie Stearinsäure, aber die Wirkung ist vielmal stärker.

0,000001 mg Natriumoleat zu 60 ccm Tyrodelösung zugefügt ist fast immer wirksam und selbst 0,000001 mg hat in einigen Fällen einen deutlichen verstärkenden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung. Dieser Einfluß von Ölsäure sowohl als auch von Stearinsäure bietet einige interessante Gesichtspunkte.

Erstens ist es auffallend, daß solche minimale Mengen Ölsäure eine deutliche Wirkung haben. Bei einem Experiment wirkte Natrium-

oleat noch in einer Verdünnung von 1 : 600 Milliarden, so daß diese Substanz eine deutliche physiologische Wirkung hat in einer Verdünnung, die kaum von irgend einer anderen Substanz erreicht wird. Zweitens ist es bemerkenswert, daß zwar Ölsäure eine Verstärkungswirkung in solchen minimalen Mengen ausübt, daß es aber in keiner der untersuchten Konzentrationen eine direkte Reizwirkung auf den Darm ausübt. Selbst Dosen von 10 oder 5 mg (d. h. Dosen 10000000 mal größer als die minimalen Dosen, welche schon eine Verstärkungswirkung zeigten) sind gänzlich wirkungslos, wenn sie allein gegeben werden. So weit uns bekannt, ist niemals ein ähnlicher Fall beschrieben worden. Es gibt viele Beispiele dafür, daß eine kleine Menge eines nichtkolloidalen Giftes die Wirkung eines anderen Giftes verstärken kann. Fühner hat z. B. gezeigt, daß kleine Mengen Physostigmin die glatte Muskulatur vom Blutegel für die Wirkung von Azethylcholin empfindlich machen können, wenn aber die Physostigmindosis vermehrt wird, so ruft es allein eine Reizwirkung hervor. Bei Ölsäure oder Stearinsäure ist dies ganz anders. Kurve 2, *a—e*, zeigt eine geringe Verstärkungswirkung von 1 mg Ölsäure, während 5 mg keine Verstärkungswirkung haben.



Kurve 2*a—e*. Kurve 2*a*, *c* und *e*. Wirkung von 0,01 mg Pilokarpinhydrochlorid, zugefügt zu 60 ccm Tyrodelösung, worin ein Streifen isolierten Katzendarms hängt. Kurve 2*b*. 1 mg Natriumoleat wird zugefügt und nach 5 Minuten 0,01 mg Pilokarpin. Zeigt geringen Verstärkungseffekt. Kurve 2*d*. Zufügung von 5 mg Ölsäure und nach 5 Minuten 0,01 mg Pilokarpin. Kein Verstärkungseffekt.

Ein Beispiel für die Verstärkungswirkung kleiner Dosen Ölsäure (0,00001 mg) ist in Kurve 3 gegeben (Näheres hierüber später).

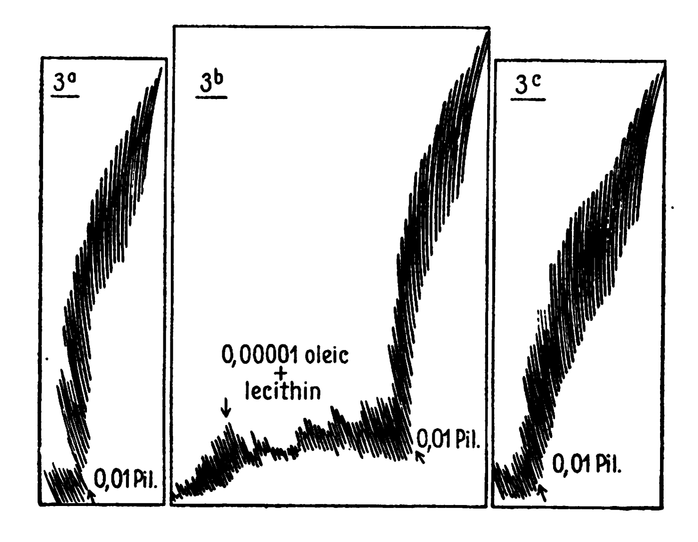
Linolsäure zeigte oft eine Verstärkungswirkung bei Untersuchung mit Dosen von 0,01—0,1 mg bei Zusatz zu 60 ccm Tyrodelösung. In kleineren Dosen ist ihre Wirkung nicht konstant, große Dosen schienen die Pilokarpinwirkung zu verhindern.

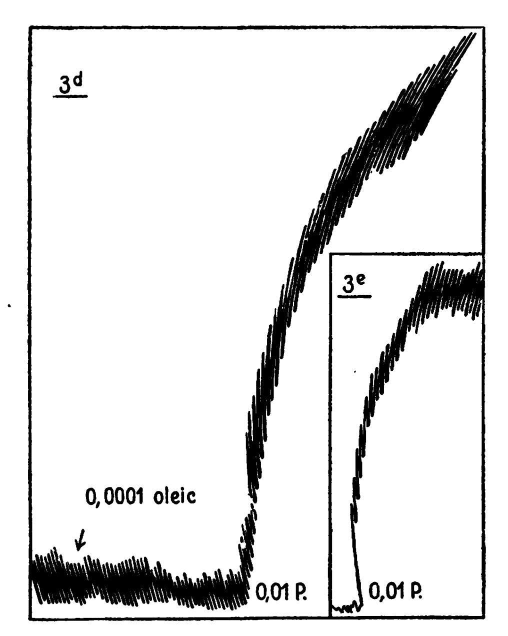
Linolensäure war manchmal wirksam, aber meistens konnte keine Verstärkungswirkung bei der Pilokarpinwirkung erkannt werden. Bei zwei Versuchen hatte sie jedoch eine sehr erhebliche Wirkung.

In allen beschriebenen Versuchen wurde der Einfluß der verstärkenden Substanz immer so geprüft, daß diese Substanz erst dem isoltierten Darm beigegeben wurde und dann erst das Gift. Es zeigte sich aber, daß dieses Verfahren nicht notwendig war; wenn nämlich Ölsäure und Pilokarpin erst gemischt werden und dann auf den Darm einwirkten, so zeigte sich der Verstärkungseinfluß ebenfalls. Wenn aber Pilokarpin zuerst gegeben wird und dann Ölsäure, so bleibt die Verstärkung aus.

Wir begannen unsere Untersuchungen über die Verstärkungswirkung der Fettsäurensalze mit der Absicht festzustellen, ob die Verstärkungswirkung von Kephalinemulsionen von der Existenz freier Fettsäuren in diesen Emulsionen abhängt. Wie erinnerlich, hatten wir gefunden, daß die Ultrafiltrate der Kephalinemulsionen auch eine bedeutende Verstärkung hervorrufen und deshalb wurde es für nützlich gefunden, zu prüfen, ob Ultrafiltrate von Ölsäure und Stearinsäure wirksam sind. Es zeigte sich, daß dies nicht der Fall ist. Ultrafiltrate von Ölsäurelösungen wurden ebenso bereitet, wie oben für Kephalinemulsionen beschrieben, und verschiedene Mengen entsprechend 1—0,001 mg Ölsäure wurden geprüft, aber keine Spur einer Verstärkung gefunden. Da es höchst wahrscheinlich ist, daß die Verstärkungswirkung von Kephalinemulsionen den Zersetzungsprodukten zuzuschreiben ist, und da gezeigt wurde, daß eines der Zersetzungsprodukte (Stearinsäure) und eine verwandte Substanz (Ölsäure) sehr wirksame Verstärker sind, so ist es wahrscheinlich, daß die Verstärkung der Wirkung von Kephalinemulsion teilweise auf die Gegenwart dieser Fettsäure zurückzuführen ist. In Anbetracht der äußerst starken Wirkung dieser Substanz muß man dies für möglich halten, auch in den Fällen, wo mit chemischen Mitteln keine freie Fettsäure nachzuweisen ist. Andererseits beweist die Nichtübereinstimmung der Versuchsresultate mit Ultrafiltraten von Kephalin und Ölsäure, daß die Verstärkungswirkung von Kephalinultrafiltraten nicht von der Gegenwart der Ölsäure oder Stearinsäure abhängt.

In einer früheren Publikation war gezeigt worden, daß die Verstärkungswirkung von Kephalin durch reines Lezithin verhindert werden kann. Dies brachte uns dazu, zu untersuchen, ob eine ähnliche Verhinderung durch Lezithin auch für das Natriumsalz der Ölsäure nachgewiesen werden konnte. Ölsäure in solcher Verdünnung,





Kurve 3*a*—*d*. Einfluß von Lezithin auf die Verstärkungswirkung von Ölsäure auf Pilokarpin. Kurve 3*a* und *e*. Wirkung von 0,01 mg Pilokarpin. Kurve 3*b*. 1 ccm Mischung von Lezithin und Natriumoleat (enthaltend 0,00001 mg Ölsäure) wird zugefügt zu Tyrodelösung, worin der isolierte Katzendarm hängt und nach 5 Minuten 0,01 mg Pilokarpin zugefügt. Zeigt wie die Verstärkungswirkung von Ölsäure durch Lezithin gehemmt wird. Kurve 3*d*. Verstärkende Wirkung von Ölsäure allein.

wie sie nachgewiesenermaßen eine konstante Verstärkungswirkung ausübte, wurde mit Lezithin gemischt und auf Verstärkungswirkung geprüft.

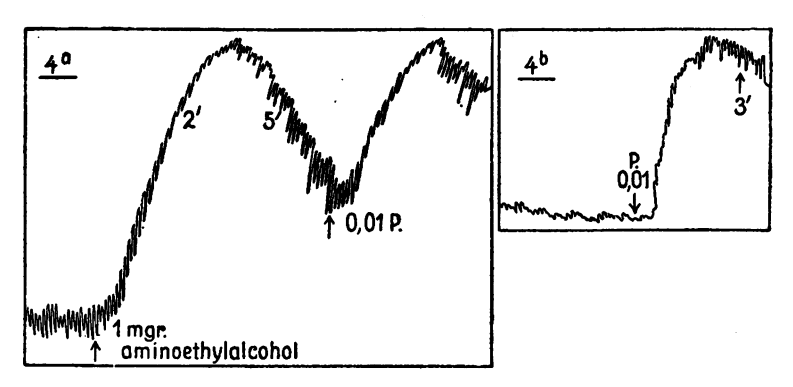
Kurve 3, *a—e*, gibt ein Beispiel eines solchen Experimentes.

Kurve 3 *b* zeigt, daß 0,00001 mg Natriumoleat in 60 ccm Tyrodelösung nach vorheriger Mischung mit Lezithin keine Verstärkungswirkung ausübt, während die Wirkung von 0,00001 mg Natriumoleat allein deutlich ist (Kurve 3 *d*). Dieser Versuch wurde dreimal mit gleichem Resultat wiederholt.

2. Die Wirkung von Aminoäthylalkohol.

Die Wirkung von reinem Aminoäthylalkohol auf den isolierten Katzendarm ist durchaus von der Art einer Reizwirkung. 0,1 mg zu 60 ccm Tyrodelösung (worin ein Streifen Katzendarm hing) zugefügt, gab meistens eine geringe Kontraktion. 1 mg gab eine mäßige Kontraktion, während 10 mg schon eine maximale Kontraktion hervorriefen. Ein verstärkender Einfluß auf die Pilokarpinwirkung wurde niemals erhalten. Wenn die beiden Gifte zusammen gegeben werden, so addiert sich einfach die Wirkung des zweiten Giftes.

Kurve 4 zeigt die Wirkung von reinem Aminoäthylalkohol allein und kombiniert mit Pilokarpin.



Kurve 4 *a—b*. Einfluß von Aminoäthylalkohol auf die Wirkung von Pilokarpin. Kurve 4 *a*. Erstens wird 1 mg Aminoäthylalkohol zugefügt, später, nach 5 Minuten, 0,01 mg Pilokarpin. Kurve 4 *b*. Allein die Wirkung von 0,01 mg Pilokarpin.

Aus diesen letzten Experimenten ergibt sich also, daß die Verstärkungswirkung von Kephalinemulsionen nicht auf der Gegenwart von Aminoäthylalkohol beruht. Abgesehen davon scheint uns eine Untersuchung über die Pharmakologie des Aminoäthylalkohols und

seiner Derivate wichtig. Die beiden hauptsächlichsten Phosphatide des tierischen Körpers, nämlich Lezithin und Kephalin, enthalten ein basisches Prinzip. Eine dieser Basen, Cholin, kann in freiem und aktivem Zustand in mehreren Geweben nachgewiesen werden und hat eine gut definierte physiologische Wirkung. Es scheint uns höchst unwahrscheinlich, daß die andere Base, Aminoäthylalkohol, nicht ebenso wirksam sein sollte. Wir halten es also für demnächst wichtig, erstens zu untersuchen, ob Aminoäthylalkohol in freiem Zustand in tierischen Geweben und Flüssigkeiten nachgewiesen werden kann und zweitens die Pharmakologie dieses Giftes eingehender zu erforschen.

Außer der Untersuchung über die pharmakologische Wirkung des Aminoäthylalkohols ist auch die Erforschung der Wirkung der Ester dieses Giftes interessant. Da es bekannt ist, daß einige Cholinester viel wirksamer sind als Cholin selbst, so ist es natürlich notwendig, auch die Wirkung einiger Ester von Aminoäthylalkohol zu untersuchen. Die interessantesten Verbindungen wären die der Phosphorsäureester von Aminoäthylalkohol, da vermutet werden kann, daß diese Substanz eine bedeutende Verstärkungswirkung auf andere Gifte ausüben kann.

Dank freundlicher Unterstützung der »Polak's Frutal Works« war es uns möglich, die Wirkung von zwei anderen Ester des Aminoäthylalkohols zu untersuchen, nämlich: Azetylaminoäthylalkohol und Valerylaminoäthylalkohol. Die Wirkung von Azetylaminoäthylalkohol war sehr unregelmäßig; bisweilen schien er die Pilokarpinwirkung auf den Darm zu vermehren, aber sehr oft war keine verstärkende Wirkung da; manchmal schien eine Verhinderung der Pilokarpinwirkung einzutreten.

Valerylaminoäthylalkohol jedoch hat eine deutliche Verstärkungswirkung. Er wurde 24mal in verschiedenen Mengen probiert und gab positive Resultate in 19 Fällen. (Es sei bemerkt, daß es keine Verstärkungssubstanz positive Resultate in 100% der Fälle gibt; man findet immer ein Darmstück, welches auf Verstärkungssubstanzen nicht wirkt.) Die zum Hervorrufen des Effektes nötige Dosis ist jedoch relativ groß, nämlich 1—10 mg auf 60 ccm Tyrodelösung.

In einer späteren Mitteilung wird gezeigt werden, daß es viele organische Substanzen gibt, welche in weit geringeren Mengen eine derartige verstärkende Wirkung zeigen.

Zusammenfassung.

Es war früher gezeigt, daß Kephalin einen verstärkenden Einfluß auf die Wirkung einiger Gifte ausübt. Da Ultrafiltrate von

Kephalin auch wirksam waren, so war die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die Verstärkungswirkung durch Zersetzungsprodukte des Kephalins zustande kam. Deshalb wurden Zersetzungsprodukte von Kephalin und einige verwandte Substanzen untersucht. Dies führte zur Untersuchung der Natriumsalze von vier Fettsäuren, nämlich: Ölsäure, Stearinsäure, Linolsäure und Linolensäure. Natriumoleat erwies sich als sehr wirksam. Verdünnungen von 1 auf 60 Milliarden hatten noch eine deutliche Verstärkungswirkung auf Pilokarpin. Stearinsäure war auch wirksam, aber nicht annähernd so stark wie Ölsäure. Linolsäure war auch wirksam, aber schwächer wie Stearinsäure, während Linolensäure kaum eine Wirkung hatte.

Aminoäthylalkohol reizt den isolierten Katzendarm ohne eine verstärkende Wirkung auszuüben.

Ester von Aminoäthylalkohol jedoch scheinen eine Verstärkungswirkung zu besitzen. Jedoch erst in relativ hohen Dosen.



XX.

Aus dem Pharmako-Therapeutischen Institut der Reichsuniversität Leiden.

Über die Verstärkung der Giftwirkung bei Versuchen an überlebenden Organen.

(II. Teil.)

Von

W. Storm van Leeuwen und R. Beutner.

(Eingegangen am 2. XI. 1922.)

1. Die Wirkung von niederen Fettsäuren.

Daß die Wirkung eines Giftes durch Zusatz eines anderen Giftes verstärkt werden kann, ist schon wiederholt beobachtet worden (Verstärkung der Azetylcholinwirkung durch Physostigmin, der Adrenalinwirkung durch Thyreoidin, der Nikotinwirkung durch Lobelin, usw.). Einer von uns hat vor kurzer Zeit diese Frage ausführlich besprochen und auch die Literatur berücksichtigt[1]). Ebenfalls ist bekannt, daß bei Versuchen an überlebenden Organen Änderung der H-Ionenkonzentration oder Zusatz von Kalium oder Calcium die Wirkung der Gifte ändern, eventuell verstärken kann. Dabei wird sich aber meistens nicht nur die Reaktionsfähigkeit des Organs ändern, sondern die Änderung der H-Ionenkonzentration oder der Zusatz von Salzen hat auch einen direkt reizenden oder hemmenden Einfluß auf die Bewegungen der Organe. Zusatz von Kalium z. B. gibt eine Kontraktion eines Uterushornes, welche nicht von der Histaminwirkung zu unterscheiden ist. Das in der vorliegenden Arbeit zu beschreibende Phänomen ist ein ganz anderes. Giftwirkungen — von denen als Typus die Wirkung des Pilokarpins auf den überlebenden Katzendarm gewählt worden ist — werden verstärkt von Substanzen, welche an sich entweder gar nicht (oder erst in Dosen 10000 oder 100000 mal größer als diejenige, welche die verstärkende Wirkung ausüben) eine

1) Storm v. Leeuwen, Naturwissenschaften 1920, 8. Jahrg., Hft. 48, S. 1.

Reizwirkung ausüben. Die Unabhängigkeit von verstärkender Wirkung und primärer Reizwirkung geht schon daraus hervor, daß die verstärkenden Substanzen meistens in sehr kleinen Dosen (verstärkend) wirksam sind, in großen Dosen fehlt dann diese Wirkung, während erst eine noch größere Dosis eventuell eine direkte Reizwirkung (Säurewirkung?) ausübt. (Wir unterscheiden im folgenden zwischen eigentlicher Giftwirkung, welche die primäre Wirkung heißen soll, und verstärkender Wirkung.)

Die Versuche über die Verstärkung der Giftwirkung wurden anfänglich mit kolloidalen Substanzen angestellt, aber bald zeigte es sich, daß auch krystalloide Lösungen ähnlich wirken können und ganz besonders organische Säuren.

Mit Lipoiden, wie z. B. Kephalin und Lezithin, wurde zuerst eine solche Wirkung beobachtet, aber dann zeigte es sich, daß deren Zersetzungsprodukte ebenfalls wirken; diese sind höhere Fettsäuren (auch Ester von Aminoäthylalkohol), also alles Verbindungen von verhältnismäßig einfachem Bau.

Derartige Versuche haben wir jetzt auf eine noch größere Anzahl von organischen Verbindungen ausgedehnt, ohne uns wie bisher auf Bestandteile von Lipoden zu beschränken; dabei konnte festgestellt werden, daß die verstärkende Wirkung eine sehr verbreitete Erscheinung ist, viele organische Substanzen zeigen sie, obschon keineswegs alle im gleichen Maße.

Wie erwähnt, waren höhere Fettsäuren früher untersucht worden[1]). Olsäure erwies sich dabei als ganz besonders wirksam. Nun lag es nahe, die Wirkung von niederen Fettsäuren zu probieren. Es zeigte sich denn auch, daß sie wirksam sind, im allgemeinen um so mehr, je mehr Atome sie enthalten.

Was die Ausführung der Versuche betrifft, geschah dieselbe ebenso wie bei den früheren Arbeiten unseres Institutes. Als primär wirksame Substanz diente stets Pilokarpin. Katzendünndarm, von der Schleimhaut abpräpariert, in 60 ccm körperwarmer Tyrodelösung aufgehangen, wurde mehreremale mit kleinen Dosen Pilokarpin (0,01—0,05 mg) behandelt, bis die Wirkung (3 Minuten beobachtet) konstant war. Dann wurde er 5 Minuten lang in 60 ccm Tyrodelösung mit Zusatz der betreffenden Verstärkerlösung suspendiert und dann wieder Pilokarpin in derselben Menge wie anfänglich gegeben, was nun eventuell eine größere Wirkung als anfänglich zeigte.

---

1) Vgl. die Abhandlung von W. Storm v. Leeuwen und A. v. St. Györgyi in dieser Zeitschrift.

Als verstärkendes Mittel wurde ferner Myristinsäure probiert in verschiedenen Konzentrationen, schon 0,0001 mg (in 60 ccm Tyrode) erwies sich als wirksam.

Kapronsäure wirkte minimal bei derselben Konzentration, Krapylsäure bei 0,001 mg.

Wie man sieht, braucht man von diesen höheren Fettsäuren sehr wenig. Es muß dazu aber bemerkt werden, daß die Experimente mit diesen sehr kleinen Quantitäten stets mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, denn nicht bei jedem Versuch kann man die Wirkung sehen. So z. B. wurde bei einem Versuch mehr als 0,01 mg Kapronsäure gebraucht; kleinere Mengen waren bei diesem Darmstück wirkungslos. Bei einem anderen Darmstück wurde auch von Myristinsäure mehr als 0,01 mg gebraucht.

Diese individuellen Unterschiede verschwinden aber, wenn man Mengen von 0,1 mg oder darüber anwendet; dann zeigt sich die verstärkende Wirkung unfehlbar bei allen Darmstücken.

Von niederen Fettsäuren, nämlich Valeriansäure und Buttersäure, wurde in allen Fällen 0,1 mg gebraucht, um eine merkliche verstärkende Wirkung hervorzubringen.

Essigsäure zeigte auch eine gewisse verstärkende Wirkung, doch war mindestens 1 mg nötig.

2. Die Konstanthaltung der H-Ionenkonzentration.

Bei allen bisher beschriebenen Experimenten wurden die Säuren vor dem Zusatz zur Tyrodelösung in der äquivalenten Menge Alkali gelöst. Es ist also deshalb noch der Einwand möglich, daß die beobachteten Wirkungen gar nicht von den betreffenden organischen Säuren, sondern von dem dabei zugefügten Alkali herrühren. Es läßt sich nun aber zeigen, daß dieser Einwand hinfällig ist, was bei der Kleinheit der Alkalimenge auch zu erwarten ist. Diese beträgt ja kaum mehr als $^1/_{100}$ ccm einer 1/1 n NaOH-Lösung. Der Versuch ergab, daß eine solche Menge keine Wirkung hervorbringt. Auch $^1/_{10}$ ccm hat keine verstärkende Wirkung, obschon hierdurch bisweilen eine primäre Reizwirkung hervorgebracht wird (ohne darauffolgenden Pilokarpinzusatz).

Übrigens wird durch so kleine Alkalimengen überhaupt keine meßbare Veränderung in der H-Ionenkonzentration zustande gebracht infolge des Puffersalzgehaltes der Tyrodelösung, wie wir auch noch durch Versuche festgestellt haben. Nach der Methode von Michaelis und Gyemant[1]) ergab sich:

1) Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 109, S. 165.

60 ccm Tyrodelösung ohne Zusatz: $P_H = 8,1$
60 » » 0,0 ccm 1 n NaOH $P_H = 8,2$
60 » » 0,1 » 1 n NaOH $P_H = 8,5$

Eine merkliche Änderung der P_H ist also erst bei Zusatz von 0,1 ccm vorhanden, was denn aber auch schon reizend wirkt.

Übrigens enthält z. B. 0,1 mg Buttersäure, welche schon verstärkend wirkt, nur $^1/_{1000}$ ccm 1/1 n NaOH.

Außerdem wurden Versuche angestellt mit den freien Fettsäuren und damit ebenfalls eine verstärkende Wirkung beobachtet. Hierzu eignen sich selbstverständlich nur solche Fettsäuren, die eine gewisse Wasserlöslichkeit aufweisen, wie z. B. Valeriansäure und Buttersäure. Es zeigt sich sogar beim Vergleich gleicher Mengen derselben Fettsäure mit und ohne Alkali, daß ohne Alkali die verstärkende Wirkung größer ist.

Die freie Säure wirkt also stärker als ihr Salz. Es kann hiernach also keine Rede davon sein, daß es sich um eine Alkaliwirkung handelt.

Im Sinne unserer oben dargelegten Auffassung ist es wesentlich, daß die verstärkende Wirkung durch sehr kleine Mengen von Fettsäuren hervorgebracht wird, denen sicherlich eine Reizwirkung nicht zukommt. Hierdurch kommt es deutlich zum Vorschein, daß die Erscheinung von derselben Art ist wie die sehr charakteristische Ölsäurewirkung, wie sie Storm v. Leeuwen und A. v. St. Györgyi[1]) beschrieben haben. Es war damals gefunden worden, daß speziell bei Ölsäure bis zu den extremsten Verdünnungen 1 : 10 Milliarden noch die verstärkende Wirkung nachweisbar blieb.

Nur bei der niedrigsten Säure, Essigsäure, ist dies allerdings zweifelhaft, weil man von dieser Säure schon etwas höhere Konzentrationen braucht, und da tritt schon eine Reizwirkung ein.

3. Andere aliphatische Säuren.

Demnächst wurde eine Oxysäure, nämlich Milchsäure, probiert, aber damit wurde keine deutliche verstärkende Wirkung beobachtet.

1 mg hatte in einem Falle unter fünf zwar eine geringe verstärkende Wirkung, aber vielleicht ist dies nur eine additive Wirkung, da 10 mg Milchsäure schon eine schwache Reizwirkung hervorbringt.

Diese Beobachtung hat insofern ein gewisses Interesse, als ja Milchsäure im Organismus vorkommt. Es wurden dann vor allem

1) Vgl. vorhergenannte Abhandlung in dieser Zeitschrift.



mit Harnsäure Versuche gemacht, da diese ja auch im Gewebe vorkommt.

Diese Säure zeigte im Gegensatz zu Milchsäure eine befördernde Wirkung in Dosen von 0,01 mg (bei einem Versuch auch 0,001 mg, doch ist dies nicht sicher reproduzierbar).

Auch eine anorganische Säure wurde erprobt, nämlich Borsäure in Form von Borax. Diese zeigte eine sehr deutliche verstärkende Wirkung. 3 Versuche wurden damit angestellt: 0,01 mg war bei 2 Versuchen wirksam, bei einem dritten Versuch mußte 0,05 mg angewendet werden, ehe die Erhöhung der Pilokarpinwirkung sichtbar wurde. Immerhin ist aber auch dies eine recht kleine Menge. Mit größeren Mengen Borsäure wurde auch gearbeitet, nämlich mit 20 und 40 mg, und dabei blieb die verstärkende Wirkung jedesmal aus. Also hohe Konzentrationen sind unwirksam, während kleine wirksam sind, sicherlich ein sehr bemerkenswertes Ergebnis, auf dessen Bedeutung wir noch zurückkommen werden.

Übrigens hat Storm van Leeuwen dasselbe schon früher mit anderen Substanzen beobachtet. In allen Fällen ist diese verstärkende Wirkung dadurch gekennzeichnet, daß die kleinste überhaupt wirksame Menge etwa schon ebenso stark wirkt, wie eine 10 oder 100mal größere Menge. Niemals beobachtet man, daß durch Vergrößerung der Menge der verstärkenden Substanz die Giftwirkung beliebig gesteigert werden kann. In manchen Fällen tritt sogar, wie gesagt, das Entgegengesetzte ein. Für die theoretische Erklärung ist dies wichtig.

Dieselben Versuche wurden dann noch mit zweibasischen organischen Säuren wiederholt. Diese zeigten sämtlich eine verstärkende Wirkung.

Eine größere Wirksamkeit mit steigendem Molekulargewicht konnte allerdings bei diesen Säuren nicht festgestellt werden (wie bei den einbasischen Säuren).

Malonsäure war die niedrigste Säure dieser Gruppe, welche probiert wurde. 0,1 mg erwies sich als mindestens erforderlich, um eine Wirkung hervorzubringen; in mehreren Versuchen teils mit, teils ohne die äquivalente Menge Alkali wurden Versuche hiermit angestellt. Hierbei zeigte sich besonders deutlich eine Nachwirkung der Verstärkung (die übrigens auch mit anderen Säuren beobachtet wurde). Wir verstehen hierunter das Fortbestehen der verstärkenden Wirkung, auch nachdem die betreffende Substanz (Säure) in der Tyrodelösung nicht mehr vorhanden ist. Es ist also eine Art Irreversibilität, die man beobachtet.

Man kann annehmen, daß die verstärkende Substanz, trotz der minimalen Menge, vom Gewebe festgehalten wird und nicht so gut auszuwaschen ist.

Malonsäureester wirkte ebenso wie Malonsäure.

Es wurden noch andere zweibasische Säuren untersucht; Bernsteinsäure, Glutarsäure, Korksäure, Sebazinsäure, ferner auch eine ungesättigte zweibasische Säure, Fumarsäure. Diese alle haben ungefähr die gleiche verstärkende Wirkung wie Bernsteinsäure. Deutliche quantitative Unterschiede konnten bisher nicht festgestellt werden, was eben damit zusammenhängt, daß schon die kleinste Menge die maximale Wirkung ausübt.

Es wurde ferner in der gleichen Weise die Wirkung von aromatischen Säuren untersucht und dabei gefunden, daß diese ebenso wirken, z. B. 0,01 mg Salizylsäure, oder 0,01 mg Aspirin, oder 0,001 mg Phtalsäure haben eine verstärkende Wirkung. Häufig beobachtet man, daß die erhöhte Wirkung des Pilokarpins nach Auswaschen der Verstärkersubstanz noch mehr hervortritt, doch ist dies nicht an die Gegenwart einer bestimmten Säure gebunden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle organischen Säuren eine solche verstärkende Wirkung haben. Diese Wirkung ist bei minimalen Dosen (0,1—0,0001 mg pro 100 ccm) am stärksten und hat also nichts mit einer etwaigen primären Giftwirkung der Säuren zu tun. Die Säuren sind vielfach gänzlich ungiftig oder wirken giftig höchstens in mittleren Konzentrationen (von 10 mg an), niemals in den minimalen Mengen, die hier in Frage kommen.

Es scheint somit, daß wir es hier mit einem wohldefinierten Problem von allgemeiner Verbreitung zu tun haben und es scheint uns, daß dasselbe zum Verständnis des Wesens der Giftwirkung bedeutsam ist.

Auf Grund der hier beschriebenen Ergebnisse möchten wir auf den Ausgangspunkt der ganzen Untersuchung[1]) nochmals zurückkommen. Dies war, wie in der vorstehenden Abhandlung beschrieben, die Beobachtung über die Verstärkungswirkung von Kephalin, sowie von dessen sämtlichen aufeinanderfolgenden Ultrafiltraten. Jetzt kann die Erscheinung, daß sämtliche Extrakte von Kephalin gleich stark und noch dazu wirken, uns nicht mehr überraschen. Denn wenn die Zahl der Substanzen mit Verstärkungswirkung so groß ist, wie man nach den erzielten Ergebnissen glauben muß, wenn also fast der größere Teil überhaupt aller Stoffe so wirkt, so ist es natürlich auch

1) Vgl. I. Mitteilung in dieser Zeitschrift.

nicht zu verwundern, daß von einer so komplexen Verbindung wie Kephalin sich etwas abspaltet, was giftwirkend wirkt. Wahrscheinlich ist es nicht bloß eine Substanz, sondern verschiedene.

Physikalische Eigenschaften der Substanzen mit verstärkender Wirkung.

Wir haben eine Erklärung auf physikalisch-chemischer Grundlage für die beschriebenen Beobachtungen gesucht und uns die Frage vorgelegt, welche Eigenschaften allen diesen Substanzen mit verstärkender Wirkung gemeinsam sind. Auf saure Eigenschaften allein kann es nicht ankommen; wie sollte man es dann verstehen, daß eine deutlich saure Substanz, wie z. B. Essigsäure, kaum eine Wirkung hat, während höhere Fettsäuren, die doch nur ganz schwach sauer sind, sehr stark wirken.

Es muß ferner erwähnt werden, daß auch basische Substanzen, wie z. B. Chinin in Mengen von 0,001 mg, eine verstärkende Wirkung ausüben, und auch Allantoin, dieser physiologisch wichtige Körper, zeigte eine deutlich verstärkende Wirkung in Mengen von 0,001 mg, obgleich er kaum wahrnehmbare saure Eigenschaften hat. Auf Grund der Azidität ist also eine befriedigende Erklärung nicht möglich.

Auch mit einer Erklärung auf der Grundlage von Kapillarerscheinungen kommt man nicht weit. Heutzutage werden bekanntlich nach dem Vorgang von J. Traube vielfach pharmakologische Wirkungen mit Kapillarerscheinungen in Zusammenhang gebracht. Im vorliegenden Falle scheint uns dies aber nicht möglich. Zwar haben die Salze der höheren Fettsäuren (Seifen) bekanntlich eine starke Kapillarwirkung, aber andere Säuren, welche auch eine verstärkende Wirkung ausüben, haben wieder keine Kapillarwirkung.

Hierher gehört u. a. Borsäure, welche, wie beschrieben, eine erhebliche verstärkende Wirkung besitzt, dagegen auch nicht die mindeste Kapillaraktivität; durch einige eigene Versuche haben wir uns hiervon noch einmal überzeugt (obschon dies wohl anderweitig bekannt ist). Mit dem Stalagmometer wurden Boratlösungen aller möglichen Konzentrationen (bis zur gesättigten 2%igen) mit gewöhnlicher Tyrodelösung verglichen; es konnte kein merklicher Unterschied konstatiert werden. Seifenlösungen wirken schon bei 0,01% sehr erheblich.

Die Erklärung der Erscheinung ist also in anderer Richtung zu suchen. Vor vielen Jahren schon hat der eine von uns[1]) gefunden,

---

1) Siehe Beutner, Entstehung elektrischer Ströme im lebenden Gewebe und ihre künstliche Nachahmung. Stuttgart (Enke) 1920.

daß unter gewissen Bedingungen die elektromotorische Kraft eines Systems aus Salzlösungen und wasserunmischbaren Substanzen durch Salze organischer Basen (und hierher gehören auch die Alkaloide) stark beeinflußt wird. Diese Beeinflussung der elektromotorischen Kraft läßt sich direkt messen.

Deshalb schien es uns möglich, daß auch solche Substanzen, welche Giftwirkungen verstärken können, die elektromotorische Kraft beeinflussen. Diese Annahme bedarf jedoch weiterer experimenteller Prüfung.

Es ist nicht unmöglich, daß eine Erklärung für die Giftwirkung sowohl wie für die hier beschriebene verstärkende Wirkung sich auf dieser Grundlage wird finden lassen. Wir möchten jetzt nur darauf hinweisen, daß — sehr im Gegensatz zu der kapillaren und anderen ähnlichen Wirkungen — die genannten elektromotorischen Wirkungen weitgehend spezifisch sind, daß sie von der chemischen Natur der benutzten wasserunmischbaren Substanz abhängen. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, spezifische pharmakologische Wirkungen zu erklären.



XXI.

Aus der Heidelberger Kinderklinik.

Beitrag zur Wirkung der Hormone.

Von

Dr. Hermann Vollmer,

Assistent.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 8. XI. 1922.)

Allgemeiner Teil.

I.

Eine frühere Arbeit (1), die von der Bedeutung des endokrinen Systems für die Pathogenese der Rachitis und Tetanie handelte, beschäftigte sich bereits mit dem Einfluß der Hormone auf den intermediären Stoffwechsel. Ihre Ergebnisse lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Suprarenin, Pituglandol, Ovoglandol, Thymoglandol und Thyreoidin stimmen den Stoffwechsel in alkalotischem Sinne, Parathyreoidin in azidotischem Sinne um.

2. Da die Azidosis als Ausdruck einer Stoffwechselverlangsamung (winterschlafende Tiere, Myxödem, Morbus Addisoni), die Alkalosis als Ausdruck einer Stoffwechselbeschleunigung (Basedow, Tetanie) anzusehen ist, wird geschlossen, daß Suprarenin, Pituglandol, Ovoglandol, Thymoglandol und Thyreoidin stoffwechselbeschleunigend, Parathyreoidin stoffwechselhemmend wirken.

3. Die bei Rachitis bestehende Azidosis und die bei der Tetanie gefundene Alkalosis werden auf Funktionsstörungen des endokrinen Systems zurückgeführt, die pathogenetischen Beziehungen zwischen Rachitis und Tetanie durch eine »hormonale Frühjahrskrise« (Moro, Freudenberg und György 2) erklärt.

Inzwischen ist es in gemeinsam mit György ausgeführten Arbeiten gelungen die Richtigkeit dieser Theorien praktisch-therapeu-

tisch zu erweisen. Wir gingen dabei von der Tatsache aus, daß Höhensonne und Phosphorlebertran die Rachitis durch Stoffwechselumstimmung im Sinne der Stoffwechselbeschleunigung heilt. Da wir diese Umstimmung durch bestimmte Hormone wesentlich rascher und ausgiebiger erzeugen konnten als durch Höhensonne und Lebertran, versuchten wir eine Hormontherapie der Rachitis, über die an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll. Tatsächlich ist es gelungen, eine größere Anzahl schwerer Rachitisfälle durch alkalotische Hormone in kürzester Frist zu heilen. Überdosierung dieser Hormone führte in drei Fällen zum Auftreten tetanischer Symptome. Durch diese Beobachtung gewinnt die von unserer Klinik ausgehende Auffassung vom pathogenetischen Zusammenhang zwischen Rachitis und Tetanie eine neue Stütze.

Naturgemäß ist das therapeutische Anwendungsgebiet dieser Hormone ein großes. Alle Erkrankungen, die mit einer Verschiebung der Stoffwechselintensität einhergehen, kommen in Frage. Dabei wird diese Hormontherapie einmal eine rein symptomatische, häufig aber eine Kausaltherapie bedeuten. Diese praktischen Erwägungen und rein theoretisches Interesse veranlaßten mich, auch den Einfluß der in den früheren Untersuchungen vernachlässigten Hormone auf den intermediären Stoffwechsel zu prüfen. Insbesondere war mir daran gelegen, ein zuverlässiges azidotisch wirkendes Hormonpräparat ausfindig zu machen. In den folgenden Stoffwechseluntersuchungen kamen Thyreo-, Epi-, Luteo- und Testiglandol zur Verwendung[1]).

Die Methode entspricht vollkommen der in einer früheren Arbeit (1) angegebenen.

Die Untersuchungsergebnisse, deren Einzelheiten aus den im experimentellen Teil dieser Arbeit angeführten Tabellen 1—11 zu entnehmen sind, seien hier kurz zusammengefaßt:

1. Thyreoglandol (Tabelle 3) verminderte die Phosphat- und Säureausscheidung und die H-Ionenkonzentration des Harns, d. h. es beschleunigt den intermediären Stoffwechsel. Inwiefern dieser Schluß berechtigt ist, wurde früher erörtert. Die früheren Versuche mit Glandulae thyreoideae (Merck) ergaben im Prinzip das gleiche Resultat, aber erst nach längerer Anwendung und viel weniger ausgiebig.

2. Durch Testiglandol (Tabelle 1, 5, 7 und 8) wurde eine starke Säure- und Phosphatausschwemmung durch die Nieren er-

---

1) Die Chemischen Werke in Grenzach stellten mir diese Präparate freundlichst zur Verfügung.

zielt. Sie war in zwei Fällen auf eine gleichzeitige starke Diuresewirkung des Testiglandols zurückzuführen. Einmal (Tabelle 8) war die Tagesharnmenge am Testiglandoltag fast verdoppelt, einmal (Tabelle 7) fast verdreifacht. Diese Wirkung auf die Nieren scheint mir nicht nur in theoretischer, sondern auch in praktischer Hinsicht weiterer Beachtung wert. In anderen Versuchen (Tabelle 1 und 5) war die Harnausscheidung nur unwesentlich gesteigert, so daß die vermehrte Säure- und Phosphatausscheidung auf eine vermehrte Säurebildung im intermediären Stoffwechsel schließen ließ. Im gleichen Sinne ist die Erhöhung des NH_3-Koeffizienten zu deuten, die auf eine vermehrte Säureneutralisation durch NH_3 im Organismus hinweist.

Testiglandol beeinflußt demnach den Stoffwechsel in azidotischem Sinne. Diese Tatsache ist um so erstaunlicher als uns aus früheren Untersuchungen die entgegengesetzte Wirkung des Ovoglandols bekannt ist und der Habitus von Kastraten männlichen wie weiblichen Geschlechtes vollkommen übereinstimmt und einen azidotischen Stoffwechsel erwarten läßt. Verständlicher wird die Testiglandolwirkung durch die von Biedl (3) mitgeteilte Erfahrung, daß Ovarialextrakte bei weiblichen Kastraten prompt alle Folgeerscheinungen der Kastration beseitigen, während Hodenpreßsaft bei männlichen Kastraten so gut wie wirkungslos ist. Eine direkte Bestätigung unserer Befunde geben Melchior und Nothmann (4), die nach Kastration, Hemikastration und bei Hodenatrophie männlicher Tiere elektrische Übererregbarkeit der Nerven, in einem Falle sogar manifeste tetanische Symptome auftreten sahen. Da wir derartige tetanische Erscheinungen immer mit einer alkalotischen Stoffwechselrichtung einhergehen sahen, sowohl bei der idiopathischen Tetanie als auch bei der Guanidintetanie (György und Vollmer 10) und der Atmungstetanie (Grant und Goldmann, Freudenberg und György), so ließe sich die Kastrationstetanie durch den Ausfall eines azidotisch wirkenden Hormons der männlichen Keimdrüsen erklären.

3. Unter der Einwirkung von Epiglandol (Tabelle 2, 6, 9 und 10) sahen wir bei den meisten Versuchskindern alle Zeichen einer alkalotischen Stoffwechselverschiebung. Diese Wirkung müßte den Vorschlag v. Noordens (5), bei mangelnder Körpergewichtszunahme infolge zu regen Stoffwechsels Epiglandol zu verwenden, als unberechtigt erscheinen lassen. Denn wir sahen bei Anwendung stoffwechselbeschleunigender Hormone fast immer Gewichtsstillstände oder Gewichtsabnahmen. Allerdings sahen wir ein Kind (Tabelle 2)

auf Epiglandol mit einer Azidosis, d. h. mit vermehrter Säure- und Phosphatausscheidung reagieren, zu der wiederum eine verminderte H-Ionenkonzentration des Harns im Widerspruch stand. Solcherart widersprechende Resultate führen wir weniger auf eine Unzuverlässigkeit des Hormonpräparates, als auf die verschiedene Konstitution und Reaktionsbereitschaft der verschiedenen Individuen zurück aus bestimmten Gründen, die wir später anzuführen haben.

4. In gleicher Weise widersprachen sich unsere Versuche mit Luteoglandol (Tabelle 4 und 11). Die vorläufig zu geringe Versuchszahl verbietet jedoch ein Urteil.

Ausdrücklich sei betont, daß die Wirkung der hier angewandten Präparate auf den intermediären Stoffwechsel nicht ohne weiteres identifiziert werden darf mit der physiologischen Wirkung der entsprechenden endokrinen Drüsen. Die Proteinkörper, die in den Präparaten enthalten sind und bei den Versuchen parenteral einverleibt wurden, können den Stoffwechseleffekt mitbedingen. Außerdem ist es fraglich, ob es bei dem Extraktionsverfahren der endokrinen Organe gelingt, in jedem Falle die wirksame Substanz des Organs und diese in der gleichen Quantität zu erfassen. Andererseits muß die Deutung der Präparatwirkung als reine Proteinkörperwirkung zurückgewiesen werden, da verschiedene Organpräparate trotz gleichen Eiweißgehaltes den Stoffwechsel in entgegengesetztem Sinne beeinflussen können.

II.

Die folgende Versuchsreihe sollte der Lösung einer rein theoretischen Frage dienen: wie hat man sich die Wirkung eines dem Organismus einverleibten Hormons vorzustellen? Diese Frage begreift eine Fülle von Problemen ein, unter denen nur das eine, der Wirkungsmechanismus auf den intermediären Stoffwechsel, Beachtung finden soll, soweit dieser Mechanismus durch das Experiment beleuchtet werden kann. Alle Spekulationen über Organkorrelation und Wirkung auf die nervösen Erfolgsorgane, deren Resultat wohl erst der Stoffwechseleffekt ist, sollen ausgeschaltet bleiben.

Kürzlich teilten Gottschalk und Pohle (6) ihre Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Adrenalinhyperglykämie und Blutazidität mit. Sie fanden nach Adrenalininjektion eine Azidosis im Blute der Vena portarum und hepatica. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der von mir behaupteten alkalotischen Wirkung des Adrenalins, die auch durch die aus dem Nebennierenausfall beim Morbus Addisoni resultierende Azidosis bestätigt wird. Daß es sich

hier jedoch nur um einen scheinbaren Widerspruch handelt, sollen die folgenden Untersuchungen zeigen.

Meine früheren Untersuchungen erstreckten sich auf den Gesamtharn von je 24 Stunden, in dem der P_H, NH_3, N, primäre und sekundäre Phosphate bestimmt und aus der Relation zwischen sauren und basischen Phosphaten die Azidität berechnet wurde. Inwiefern aus diesen Harnbefunden ein Schluß auf die intermediäre Stoffwechselrichtung berechtigt ist, wurde von György (7) eingehend erörtert.

Diesen Stoffwechseluntersuchungen gegenüber, die also die gesamte Säureausscheidung mit dem Harn während je 24 Stunden in Betracht zogen, haben Gottschalk und Pohle ihre C_H-Bestimmungen im Blute nur auf wenige Stunden nach der Adrenalininjektion ausgedehnt. Diese Versuchsanordnung erlaubt keinen Schluß bezüglich der endgültigen Wirkung des Adrenalins auf die Stoffwechselintensität. Wenn auch beide Autoren eine azidotische Wirkung des Adrenalins schlechthin nicht behaupten, so liegt die Gefahr einer solchen Deutung ihrer Befunde doch nahe.

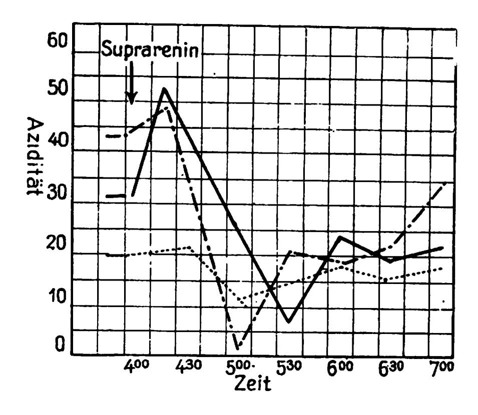
In meinen früheren Untersuchungen habe ich Reihenanalysen jeder einzelnen Harnentleerung nach der Hormonzufuhr bewußt verworfen, da die Tagesschwankungen in der Säureausscheidung an sich schon so groß sind, daß sie die tatsächliche Hormonwirkung verdecken. Ich habe derartige Reihenuntersuchungen nun angestellt und ihre Ergebnisse bestätigen die Befunde Gottschalks und Pohles, sie stützen meine eigenen früheren Befunde und gewähren zugleich einen tieferen Einblick in die eigentümliche Wirkungsweise der Hormone auf den intermediären Stoffwechsel.

Methode. Nach dem Mittagessen um $12^h\,00'$ blieben die Kinder zu Bett und nahmen bis $7^h\,00'$ abends weder Flüssigkeit noch Nahrung zu sich. In bestimmten Zeitabständen wurden sie aufgefordert Harn zu lassen. Die erste Entleerung nach $2^h\,00'$ wurde verworfen, da sie gegenüber den späteren Urinen eine zu differente Konzentration erwarten ließ. Die Urinwerte bis $4^h\,00'$ galten als Vorversuchswerte, um $4^h\,00'$ wurde Adrenalin, später auch andere Hormonpräparate injiziert, die Entleerungen bis $7^h\,00'$ in $^1/_2$ stündlichen Abständen getrennt aufgefangen und untersucht.

Bei der Beurteilung der gefundenen Aziditätswerte war zu berücksichtigen, daß bei der fehlenden Flüssigkeitszufuhr die Konzentration und damit die Azidität in den einzelnen Harnproben progressiv zunehmen muß. Demnach sind nur Verminderungen der Säureausscheidung nach den Hormoninjektionen ohne weiteres ver-

wertbar. Bei Aziditätssteigerung dagegen mußte die zunehmende Harnkonzentration als einzige Ursache zuerst ausgeschlossen werden, bevor die zunehmende Azidität als Hormonwirkung gedeutet werden durfte. Dies war um so mehr notwendig, als eine Beëinflussung der Diurese bei einigen Hormonen gewiß, bei anderen möglich ist. Ich ging darum so vor, daß ich in den Harnproben mit differentester Azidität zugleich N-Bestimmung nach Ivar Bang anstellte. Wären die Aziditätsunterschiede nur durch die verschiedenen Harnkonzentrationen bedingt, so müßten die Aziditäts- und N-Werte Verschiebungen zeigen, die in einem einfachen Zahlenverhältnis zueinander stehen. Einige Kontrollversuche ohne Hormoninjektion bestätigten die Richtigkeit dieser Annahme. In den eigentlichen Versuchen dagegen zeigten die Aziditätsschwankungen nach den Hormongaben fast nie einen Parallelismus mit den N-Werten, also mit der Harnkonzentration. Mit anderen Worten: die wahre Stoffwechselveränderung zeigt sich in der Verschiebung des Quotienten Azidität : N. Die folgenden Kurven und die im experimentellen Teil angegebenen Tabellen (Versuch 1—14) bedürfen noch einer Erläuterung.

Die graphisch dargestellten Harnaziditätsschwankungen (Kurve 1 und 2) nach Suprarenin- und Pituglandolinjektion stimmen im Prinzip

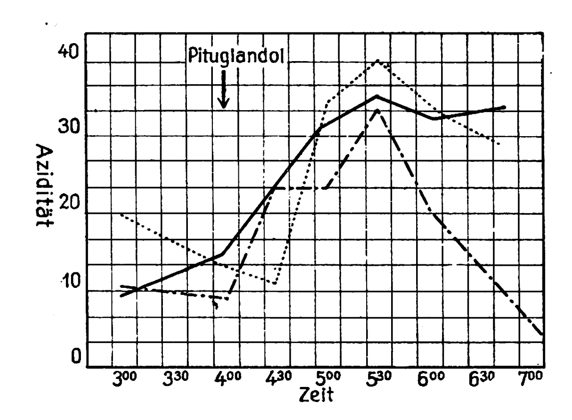


Kurve 1.

vollkommen mit der Kurve Gottschalks und Pohles überein, die die C_H-Schwankungen im Blute nach Suprarenininjektion veranschaulicht. Wir sehen nach einer anfänglichen Azidosis einen rapiden Umschwung zu relativ alkalotischen Werten, die bei Suprarenin nach



30 Minuten, bei Pituglandol zumeist nach 3 Stunden unter dem Niveau der Vorversuchswerte liegen. Wo dies nicht der Fall war, war dieser



Kurve 2.

Effekt für die folgenden Stunden ein berechtigtes Postulat. Denn nur so ist bei der anfänglichen azidotischen Phase der starke alkalotische Ausschlag in den früheren Tagesharnanalysen möglich.

Überblicken wir nun die Tabellen im experimentellen Teil dieser Arbeit und versuchen wir aus den dort aufgestellten Werten der Reihenuntersuchungen das Gemeinsame herauszugreifen. Wir können feststellen, daß alle in den früheren Tagesstoffwechseluntersuchungen als alkalotisch wirksam erkannten Hormone kurz nach der Injektion azidotisch auf den intermediären Stoffwechsel wirken. In einigen Versuchen ist nach 3 Stunden bereits ein Stoffwechselumschlag zu erkennen, der aus den oben angeführten Gründen auch in den übrigen Versuchen in den späteren Stunden zu erwarten war. Die Fortsetzung der Urinuntersuchungen bis zu diesem Zeitpunkt war leider aus rein äußerlichen Gründen nicht möglich.

Weiterhin ist aus den Tabellen ersichtlich, daß diejenigen Hormone, die den Stoffwechsel am meisten beschleunigen, also zur stärksten Alkalosis im Tagesversuch führen, kurz nach der Injektion die stärkste Azidosis hervorrufen. Es scheint also, daß der Organismus auf ein Hormon um so stärker mit einer Stoffwechselbeschleunigung reagiert, einen je größeren stoffwechselhemmenden Reiz dieses Hormon anfangs im Organismus gesetzt hat.

Diese Hypothese rechnet mit dem individuellen Faktor der Reizbarkeit und Reaktionsbereitschaft des gesamten Zellstaates. Wie sich diese biologischen Vorgänge vollziehen und vor allem welche Organe und wie weit das vegetative Nervensystem an ihnen beteiligt ist, darüber ließen sich vorläufig nur Spekulationen anstellen.

Wir wollen aber versuchen unsere Hypothese durch die Ergebnisse unserer Stoffwechseluntersuchungen zu stützen. Im ersten Abschnitt dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Testiglandol im Tagesversuch eine Azidosis erzeugt. Aus den Tabellen (Versuch 12 bis 14) der Reihenuntersuchungen ist zu entnehmen, daß in den ersten Stunden nach der Testiglandolinjektion nur ganz geringe Aziditätssteigerungen im Harn auftraten. Die azidotische Wirkung des Testiglandols ließe sich so erklären, daß der initiale stoffwechselhemmende Reiz zu gering ist, um den Organismus zu einer alkalotischen Reaktion zu veranlassen. Bei dem Versuchskind H. L. (Tabelle 5), bei dem der azidotische Effekt am Injektionstag am stärksten war, trat auch tatsächlich am folgenden Tage eine alkalotische Reaktion ein, wie sie bei den übrigen Versuchen mit Testiglandol nie beobachtet wurde. Hier ist also die Wechselwirkung zwischen Stoffwechselbeschleunigung und Hemmung gewissermaßen mehr in die Länge gezogen als bei den alkalotisch wirkenden Hormonen, so daß die reaktive Alkalosis nicht mehr in den Injektionstag fällt.

Schließlich sind die Erfahrungen an einem älteren Kinde bemerkenswert, das im Reihenversuch auf zwei verschiedene alkalotische Hormone in keiner Weise reagierte. Bei diesem Kinde verliefen auch die Tagesstoffwechselversuche völlig negativ. An zwei anderen Kindern machten wir die gleiche Beobachtung. Es gibt also Individuen, die sich gegen Hormonpräparate refraktär verhalten.

III.

Neben diesen Untersuchungen, welche auf die Hormonwirkung im lebenden Organismus gerichtet waren, wurde die Wirkung der Hormonpräparate auf die Atmung isolierter Kalbsdarmzellen geprüft. Diese Zellen atmeten in verschieden konzentrierten Glandolverdünnungen mit Normosallösung und als Kontrolle in reiner Normosallösung 1:100. Die Resultate sind, wenn auch nicht negativ, so doch wenig ergiebig. Die Versuche verschiedener Tage stimmten auch bei gleicher Versuchsanordnung nicht immer überein. Das hängt wohl damit zusammen, daß die isolierten Kalbsdarmzellen nicht als konstanter Faktor angesehen werden können. Sie stammen

jeweils von verschiedenen Individuen, können verschieden gestimmt sein und kamen nicht immer in genau der gleichen Zeit nach der Schlachtung des Tieres zur Atmung. Immerhin seien die Ergebnisse hier mitgeteilt und kurz zusammengefaßt:

Ovoglandol, Thymoglandol, Thyreoglandol und mit einer Ausnahme auch Luteoglandol förderten regelmäßig die Zellatmung, zumeist erst nach 30 Minuten.

Zwei Versuche mit Pituglandol gaben nur geringe Ausschläge, die sich widersprachen.

Testiglandol und Epiglandol ließen die Atmung im wesentlichen unbeeinflußt. Diese negativen Ergebnisse mit Testiglandol gegenüber den positiven mit Ovo-, Thymo- und Thyreoglandol sind zum mindesten beachtenswert.

Noch ein Wort über die Wirksamkeit verschieden konzentrierter Hormone. Ellinger (9) vertritt auf Grund seiner Zellatmungsversuche, bei denen allerdings Optone zur Verwendung kamen, die Ansicht, daß in den endokrinen Drüsen Stoffe — vermutlich Aminosäuren — vorhanden sind, die die Atmung von Gänseerythrocyten durch Zufuhr von Brennmaterial fördern. Diese Hypothese veranlaßte uns in unserer Versuchsanordnung abgestufte Konzentrationen der Hormonpräparate zu berücksichtigen. Es mag an dem Herstellungsverfahren der hier angewandten Präparate, von dem wir keine Kenntnis besitzen, liegen, daß wir die Ergebnisse Ellingers nicht bestätigen können. Wir sahen im Gegenteil die niedrigeren Hormonkonzentrationen die Zellatmung häufig mehr fördern als die höheren Konzentrationen.

Im experimentellen Teil folgen die Tabellen unserer Zellatmungsversuche. Die Kontrollwerte und die Durchschnittswerte der verschiedenen Konzentrationen sind durch den Druck hervorgehoben.

In einer Hinsicht sind die Ergebnisse der Zellatmungsversuche sicher positiv. Die atmungsbeschleunigende Wirkung der Hormone auf die isolierten Kalbsdarmzellen ist in allen Versuchen als sehr gering zu beurteilen gegenüber den starken Stoffwechselumstimmungen in den früheren Versuchen am lebenden Organismus. Dies spricht von neuem dafür, daß man sich die Hormonwirkung im Organismus nicht einfach als eine direkte Wirkung auf die Zelle vorstellen darf, sondern daß dem Organismus und seiner Reaktion auf das Hormon bei diesen Vorgängen eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Experimenteller Teil[1]).

I.

Tabelle 1.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
19. VII.	K. F., ♂, 4 Monate	470	54,5	86,9	366,6	6251	5,86	5,9
20. VII.	500 g Vollmilch	460	55,2	73,6	335,8	8188	4,1	5,9
	300 g Mehlabk.							
Mittelwerte pro die		465	54,8	80,2	351,2	7219	4,98	5,9
21. VII.	1,0 Testiglandol	480	58,1	91,2	691,2	8520	8,11	6,1
22. VII.		500	35,0	115,0	750,0	8100	9,28	6,8

Tabelle 2.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
20. VII.	W. N., ♂, 8 Monate	305	41,8	73,2	481,9	9394	5,13	6,2
21. VII.	200 g Buttermehl-Vollmilch	220	60,1	90,4	580,8	9636	6,03	5,6
22. VII.	450 g Buttermilch	250	42,5	102,5	782,5	10962	7,14	5,85
Mittelwerte pro die		258	48,1	88,7	615,1	9997	6,1	5,9
23. VII.	1,0 Epiglandol	350	118,6	147,0	966,0	14507	6,38	6,8
24. VII.		270	90,2	124,2	923,4	9301	9,94	5,1

Tabelle 3.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
20. VII.	F. K., ♂, 2½ Monate	190	78,1	106,4	551,0	8170	6,74	5,1
21. VII.	400 g Buttermehl-Vollmilch	100	70,7	105,0	618,0	7780	7,94	5,2
	200 g Buttermilch							
Mittelwerte pro die		145	74,4	105,7	584,5	7975	7,34	5,15
22. VII.	0,7 Thyreoglandol	145	59,3	84,1	629,3	6207	10,0	6,9
23. VII.		120	106,9	124,8	913,4	8100	11,23	5,9

1) Die Werte für Azidität und Phosphate sind in $^1/_{10}$, die für NH_3 und N in $^1/_{100}$ Normalität ausgedrückt.

Tabelle 4.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
21. VII.	W. B., ♂, 14 Monate	250	95,0	115,0	897,5	11375	7,9	4,8
22. VII.	200 g Buttermehl-	230	78,4	112,7	680,8	10051	6,83	5,7
23. VII.	Brei	290	100,3	156,5	922,2	15921	5,9	5,9
	550 g Vollmilch							
Mittelwerte pro die		257	91,2	128,1	833,5	12449	6,88	5,5
24. VII.	1,0 Luteoglandol	250	102,7	140,0	1065,0	13450	7,91	5,5
25. VII.		310	81,8	120,9	985,8	13330	7,4	5,45

Tabelle 5.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
25. VII.	H. L., ♂, 15 Monate	500	56,5	125,0	565	11500	4,91	6,45
26. VII.	300 g Buttermehl-	800	96,8	248,0	1120	20320	5,51	6,5
27. VII.	Brei	600	55,2	165,0	804	14670	5,5	6,55
	500 g Malzsuppe							
Mittelwerte pro die		633	69,5	179,0	829	13500	5,3	6,5
28. VII.	1,0 Testiglandol	660	103,6	254,1	1188	19305	6,16	6,4
29. VII.		360	30,9	100,8	544	8172	6,7	6,8

Tabelle 6.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	Gesamt-NH_3	Gesamt-N	NH_3-Koeffizient	P_H
26. VII.	H. J., ♂, 14 Monate	400	59,2	114,0	960	16000	6,0	5,95
27. VII.	400 g Buttermehl-	330	36,6	85,8	657	10065	6,54	6,2
28. VII.	Brei	315	55,1	105,5	866	13687	6,34	6,3
	400 g Malzsuppe							
Mittelwerte pro die		348	50,3	101,8	828	13251	6,29	6,15
29. VII.	1,0 Epiglandol	310	42,1	96,1	1159	12818	9,03	6,3
30. VII.		105	33,3	69,3	420	6153	6,82	5,6

Tabelle 7.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamtazidität	Gesamtphosphate	P_H
10. VII.	L. T., ♂, 13 Jahre	280	150,8	254,8	5,5
11. VII.	1000 g Milch, Brote, 1 Ei	245	162,4	254,8	5,4
Mittelwerte pro die		262	156,6	254,8	5,45
12. VII.	1,0 Testiglandol	720	374,4	547,2	4,9

Tabelle 8.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamt-azidität	Gesamt-phosphate	P_H
13. VII.	W. B., ♂, 8 Jahre	350	185,5	353,5	5,6
14. VII.	1000 g Milch, 20 g Gries, 20 g Butter, 150 g Brot	260	156,8	317,2	5,8
Mittelwerte pro die		305	171,1	335,3	5,7
15. VII.	1,0 Testiglandol	570	261,6	450,3	5,6
16. VII.		520	254,8	504,4	5,6

Tabelle 9.

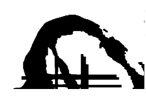
Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamt-azidität	Gesamt-phosphate	P_H
1. VII.	E. W., ♂, 1 Jahr	400	71,6	140,0	6,3
2. VII.	800 g Vollmilch	270	59,7	121,7	6,3
Mittelwerte pro die		335	65,7	130,7	6,3
3. VII.	1,0 Epiglandol	285	50,2	105,4	6,6
4. VII.		250	83,7	163,7	6,1

Tabelle 10.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamt-azidität	Gesamt-phosphate	P_H
2. VII.	F. B., ♂, 5½ Monate	390	83,8	195,0	6,2
3. VII.	600 g Malzsuppe 300 g Buttermehl-Brei	245	79,9	164,1	6,2
Mittelwerte pro die		327	81,8	179,5	6,2
4. VII.	1,0 Epiglandol	225	44,4	167,5	6,6

Tabelle 11.

Datum	Name, Alter, Nahrung	Harnmenge in g	Gesamt-azidität	Gesamt-phosphate	P_H
8. VII.	E. P., ♂, 11 Monate	240	92,4	148,8	5,8
9. VII.	400 g Malzsuppe	280	71,9	100,4	6,2
10. VII.	500 g Vollmilchbrei	340	83,6	182,8	6,0
Mittelwerte pro die		287	82,6	147,3	6,0
11. VII.	1,0 Luteoglandol	225	37,1	126,0	6,6



II.

Versuch 1.

1,0 Thymoglandol.

Zeit	$3^h\ 00'$	$4^h\ 00'$	$4^h\ 30'$	$5^h\ 00'$	$5^h\ 30'$	$6^h\ 00'$	$7^h\ 00'$
Azidität	21,0	16,9	15,9	25,2	32,7	36,7	36,7
Primäre und sekundäre Phosphate	29,0	26,0	29,0	43,5	51,0	55,0	55,0
P_H	4,9	5,1	5,3	5,3	5,0	5,1	5,1
N	3500	—	4350	—	—	—	3950

Versuch 2.

1,0 Thymoglandol.

Zeit	$4^h\ 00'$	$5^h\ 00'$	$5^h\ 30'$	$6^h\ 00'$	$6^h\ 30'$	$7^h\ 00'$	$7^h\ 30'$	$8^h\ 00'$
Azidität	11,3	11,6	11,8	18,7	17,1	21,0	24,6	20,3
Primäre und sekundäre Phosphate	17,0	18,5	17,5	29,0	24,0	29,0	36,0	42,0
P_H	5,5	5,5	5,5	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3
N	—	2150	—	—	—	—	3900	3050

Versuch 3.

1,0 Thymoglandol.

Zeit	$3^h\ 00'$	$4^h\ 00'$	$4^h\ 30'$	$5^h\ 00'$	$5^h\ 30'$	$6^h\ 00'$	$7^h\ 00'$
Azidität	8,1	5,7	6,7	7,7	7,6	7,9	3,7
Primäre und sekundäre Phosphate	30,0	24,0	25,0	26,0	27,0	25,0	22,0
P_H	6,6	6,8	6,6	6,5	6,5	6,6	6,9

Versuch 4.

1,0 Ovoglandol.

Zeit	$4^h\ 00'$	$5^h\ 00'$	$5^h\ 30'$	$6^h\ 00'$	$6^h\ 30'$	$7^h\ 00'$	$8^h\ 00'$
Azidität	3,3	6,7	9,4	11,0	16,4	25,9	26,3
Primäre und sekundäre Phosphate	9,0	17,0	14,0	19,0	29,0	43,0	41,0
P_H	6,4	6,1	5,6	5,5	5,7	5,8	5,4
N	—	2100	—	—	3250	—	4000

Versuch 5.

1,0 Ovoglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	23,4	22,0	25,9	40,3	45,3	54,3	51,9
Primäre und sekundäre Phosphate	36,0	38,0	43,0	62,0	67,0	76,0	69,0
P_H	5,4	5,6	5,5	5,3	—	5,4	5,3
N	—	5300	—	—	—	5800	3450

Versuch 6.

1,0 Thyreoglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	5,7	4,6	5,3	7,7	7,0	9,9	15,3
Primäre und sekundäre Phosphate	20,0	12,0	19,0	18,0	15,0	19,0	25,0
P_H	5,7	6,3	6,3	6,1	5,7	5,2	4,9
N	—	1900	—	2050	—	2150	2550

Versuch 7.

0,7 Thyreoglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	9,3	11,4	12,6	4,3	3,4	6,6	7,4
Primäre und sekundäre Phosphate	15,0	32,0	32,0	18,0	16,0	29,5	24,0
P_H	6,7	6,5	6,4	6,7	6,7	6,7	6,6
N	—	—	3500	—	2000	—	—

Versuch 8.

1,0 Epiglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	4,0	4,6	9,3	18,7	15,1	16,6	14,1
Primäre und sekundäre Phosphate	16,0	16,0	19,0	29,0	22,0	28,0	25,5
P_H	—	6,3	—	5,6	—	5,5	—



Versuch 9.

1,0 Epiglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	18,7	7,7	8,1	21,2	27,3	30,1	19,0
Primäre und sekundäre Phosphate	29,0	18,0	19,5	32,0	41,0	41,5	31,0
P_H	6,2	6,5	6,3	5,5	5,3	5,1	5,0
N	3900	2350	—	—	—	3950	2650

Versuch 10.

1,0 Luteoglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	9,1	8,9	21,2	25,6	33,7	36,3	32,4
Primäre und sekundäre Phosphate	20,0	18,0	39,5	45,0	52,0	61,0	57,0
P_H	6,0	5,6	5,2	5,1	5,2	5,3	5,7
N	—	2440	3900	—	—	5350	—

Versuch 11.

1,0 Luteoglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	1,1	0,9	7,0	8,6	8,9	7,4	12,3
Primäre und sekundäre Phosphate	24,0	26,0	23,0	20,0	18,0	12,0	20,0
P_H	—	6,8	—	6,2	—	5,6	5,5
N	1550	—	—	—	—	2700	—

Versuch 12.

1,0 Testiglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	5,6	7,2	6,1	9,1	9,1	13,4	6,7
Primäre und sekundäre Phosphate	17,0	34,0	29,5	28,0	24,0	34,0	33,5
P_H	6,6	6,8	6,7	6,6	6,5	6,6	6,8
N	—	2380	—	—	—	3170	2300

Versuch 13.

1,0 Testiglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	10,1	10,1	8,6	12,4	11,4	11,4	9,3
Primäre und sekundäre Phosphate	17,0	17,0	15,5	21,0	20,0	20,0	19,0
P_H	5,8	5,6	5,7	5,6	5,5	5,6	5,5
N	—	2350	—	2250	—	—	2250

Versuch 14.

1,0 Testiglandol.

Zeit	3^h 00′	4^h 00′	4^h 30′	5^h 00′	5^h 30′	6^h 00′	7^h 00′
Azidität	8,9	27,6	28,1	34,4	34,7	29,3	21,3
Primäre und sekundäre Phosphate	14,0	39,0	43,0	51,0	53,0	43,0	35,0
P_H	5,6	5,3	5,4	5,3	5,4	5,5	5,65
N	1950	3950	—	4650	—	4000	3700

III.

Tabelle 1.

	Nach 10 Minuten		Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Pituglandol 1:20	77		238		413	
2. » 1:80	60		253		435	
3. » 1:160	33	**55**	164	**211**	304	**372**
4. » 1:640	60		219		368	
5. » 1:1280	44		183		341	
6. Normosal	**92**		**258**		**400**	

Tabelle 2.

	Nach 10 Minuten		Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Pituglandol 1:20	6		107		221	
2. » 1:80	—		94		216	
3. » 1:160	5	**14**	108	**110**	217	**221**
4. » 1:320	36		135		239	
5. » 1:1280	9		108		213	
6. Normosal	**24**		**101**		**182**	



Tabelle 3.

		Nach 10 Minuten		Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Luteoglandol	1:20	—		36		77	
2. »	1:80	11		37		60	
3. »	1:160	19	**25**	46	**58**	95	**102**
4. »	1:320	42		93		150	
5. »	1:640	27		79		130	
6. Normosal		**9**		**38**		**76**	

Tabelle 4.

		Nach 10 Minuten		Nach 45 Minuten		Nach 75 Minuten	
1. Luteoglandol	1:20	24		114		174	
2. »	1:80	63		154		230	
3. »	1:160	52		130		198	
			42		**135**		**200**
4. »	1:320	39		152		222	
5. »	1:640	33		116		176	
6. »	1:1280	44		145		198	
7. Normosal		**7**		**90**		**125**	

Tabelle 5.

		Nach 15 Minuten		Nach 50 Minuten		Nach 75 Minuten	
1. Testiglandol	1:20	49		118		148	
2. »	1:80	31		97		125	
			24		**80**		**107**
3. »	1:320	0		47		75	
4. »	1:640	13		60		79	
5. Normosal		**13**		**73**		**108**	

Tabelle 6.

		Nach 13 Minuten		Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Ovoglandol	1:20	56		240		388	
2. »	1:80	71		219		409	
3. »	1:160	46		160		293	
			71		**210**		**373**
4. »	1:320	44		175		343	
5. »	1:640	77		191		322	
6. »	1:1280	134		275		481	
7. Normosal		**67**		**183**			**309**

Tabelle 7.

	Nach 17 Minuten	Nach 40 Minuten	Nach 60 Minuten
1. Thyreoglandol 1:20	7	62	94
2. » 1:80	31	82	108
3. » 1:320	8	87	130
	20	**75**	**107**
4. » 1:640	22	55	86
5. » 1:1280	27	79	104
6. » 1:2560	26	86	119
7. Normosal	**8**	**55**	**86**

Tabelle 8.

	Nach 15 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 60 Minuten
1. Testiglandol 1:20	48	112	230
2. » 1:80	43	125	259
3. » 1:160	33	103	233
	44	**117**	**234**
4. » 1:320	33	130	285
5. » 1:640	50	118	220
6. » 1:1280	59	121	176
7. Normosal	**45**	**106**	**207**

Tabelle 9.

	Nach 30 Minuten	Nach 90 Minuten
1. Epiglandol 1:40	236	472
2. » 1:80	235	473
3. » 1:160	208 **225**	441 **465**
4. » 1:320	207	459
5. » 1:640	237	480
6. Ringer + $^1/_{30}$ Phosphat	**224**	**498**

Tabelle 10.

	Nach 60 Minuten	Nach 90 Minuten
1. Epiglandol 1:80	193	231
	200	**241**
2. » 1:320	208	251
3. Thymoglandol 1:40	293	349
4. » 1:80	286 **281**	329 **328**
5. » 1:160	264	306
6. Normosal	**220**	**257**

Tabelle 11.

	Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Epiglandol 1:80	213		283	
		182		**247**
2. » 1:320	151		212	
3. Normosal	**278**		**315**	

Tabelle 12.

	Nach 15 Minuten		Nach 60 Minuten		Nach 75 Minuten	
1. Thymoglandol 1:20	33		75		99	
2. » 1:80	9		68		97	
		24		**68**		**84**
3. » 1:640	28		75		81	
4. » 1:1280	26		55		66	
5. Normosal	**22**		**50**		**57**	

Tabelle 13.

	Nach 30 Minuten		Nach 60 Minuten	
1. Thyreoglandol 1:40	158		232	
2. » 1:80	165	**200**	253	**273**
3. » 1:160	277		333	
4. Normosal	**138**		**152**	
5. Luteoglandol 1:20	154		194	
6. » 1:40	166	**160**	260	**229**
7. » 1:80	160		233	
8. Normosal	**107**		**156**	

Tabelle 14.

	Nach 15 Minuten		Nach 30 Minuten		Nach 45 Minuten	
1. Epiglandol 1:20	69		75		159	
2. » 1:80	51	**55**	85	**77**	210	**178**
3. » 1:160	46		71		166	
4. Ovoglandol 1:20	58		87		177	
		56		**88**		**155**
5. » 1:100	55		88		134	
6. Normosal	**54**		**76**		**130**	

Tabelle 15.

	Nach 30 Minuten		Nach 100 Minuten	
1. Ovoglandol 1:40	97		244	
2. » 1:80	100	**85**	252	**246**
3. » 1:160	58		171	
4. Luteoglandol 1:40	52		141	
5. Normosal	**66**		**170**	

Literatur.

1. Vollmer, Jahrb. f. Kinderh. 1922, Bd. 99, Hft. 2/3. — 2. Freudenberg und György, Münchn. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 422. — 3. Biedl, Innere Sekretion II, S. 274, Berlin 1913. — 4. Melchior und Nothmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1922, Bd. 34, Hft. 5, S. 612. — 5. v. Noorden, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1391. — 6. Gottschalk und Pohle, Ebenda 1922, Nr. 26, S. 1310. — 7. György, Jahrb. f. Kinderh. 1922, Bd. 99. — 8. Dresel und Katz, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32, S. 1601. — 9. Ellinger, Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiolog. Chemie 1922, Bd. 119. — 10. György und Vollmer, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 1922, Bd. 95.



XXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.

Über die lokalanästhetische Wirkung der Opiumalkaloide.

Von

M. Kochmann und A. W. Hurtz.

(Eingegangen am 31. X. 1922.)

Eine lokalanästhetische Wirkung der Opiumalkaloide wird im allgemeinen verneint. In diesem Sinne spricht sich beispielsweise Kobert[1]) aus, und auch v. Tappeiner[2]) ist von einer peripheren Wirkung nicht überzeugt. Gradenwitz[3]) kommt auf Grund seiner Versuche am Frosch (Türckscher Versuch) zu dem Ergebnis, daß selbst eine konzentrierte Morphinlösung auch nicht den geringsten Grad von Anästhesie bedingt. Im Gegensatz dazu stehen die Ansichten von Nothnagel und Roßbach[4]), nach denen Morphininjektionen eine Lähmung der sensiblen Nerven hervorrufen. Auch Wiki[5]) konnte, gestützt auf Versuche von A. Moukhtar[6]), einen bestimmten Grad von Anästhesie nach Injektion von Opiumalkaloiden in die Haut der Dorso-Lumbalgegend des Meerschweinchens feststellen, da

1) R. Kobert, Lehrbuch der Pharmacotherapie, 2. Aufl., Stuttgart 1908.

2) H. v. Tappeiner, Lehrbuch d. Arzneimittellehre u. Arzneiverordnungslehre, 8. Aufl., Leipzig 1910.

3) R. Gradenwitz, Inaug.-Diss., Breslau 1898.

4) H. Nothnagel und M. J. Roßbach, Handb. d. Arzneimittellehre, 4. Aufl., Berlin 1880.

5) Wiki, Journ. d. Physiol. et d. Path. gén. 1913, Bd. 15, S. 845.

6) A. Moukhtar, Compt. rend. d. l. soc. d. Biol. 1909, Bd. 61, I., S. 187.

er danach das Ausbleiben gewisser Reflexe beobachtete. Nach den genannten Forschern wird durch Morphin die Sensibilität vermindert, aber selbst durch die stärksten Konzentrationen keine vollkommene Anästhesie erzielt. Kodein und Narkotin wirken stärker; Thebain, Dionin und besonders Heroin übertreffen diese letztgenannten noch an Wirksamkeit. Sehr stark ist auch der lokalanästhetische Einfluß des Pantopons. Narcein aber soll keine Wirkung besitzen. Als die vorliegenden Versuche schon fertiggestellt waren, erschien eine Arbeit von Rhode[1]), der in Selbstversuchen nach der bekannten Methode der Quaddelbildung zeigte, daß Morphin, Kodein und Dionin lokalanästhetische Fähigkeiten entfalten.

Da diese Frage der peripher lähmenden Wirkung der Opiumalkaloide noch nicht vollkommen geklärt zu sein schien und auch nur einige der Alkaloide in den Kreis der Betrachtung gezogen worden waren, schienen neue Untersuchungen wünschenswert. Als Versuchsobjekt wurde das Nervmuskelpräparat des Frosches gewählt. Der N. ischiadicus wurde in seiner vollen Ausdehnung präpariert. An seinem zentralen Ende wurde ein Stückchen Wirbelsäule gelassen, das periphere Ende stand im Zusammenhang mit der gesamten Muskulatur des Unterschenkels. Die Präparate wurden so gelagert, daß der Unterschenkel auf einem kleinen Tischchen ruhte, während der Nerv in einem kleinen Reagenzglas hing, das mit der Alkaloidsalzlösung beschickt worden war. Für einen Versuch wurden sechs bis acht Präparate benutzt, von denen eines in giftfreier Lösung als Kontrolle diente, während die Nerven der anderen steigenden Konzentrationen der Alkaloide ausgesetzt wurden. Das ganze wurde in einer feuchten Kammer aufgestellt, um Eintrocknung zu vermeiden. Unter diesen Vorsichtsmaßregeln behalten die Präparate im allgemeinen 24 Stunden und länger unveränderte Erregbarkeit. Infolgedessen konnten die Versuche auf diese Zeit ausgedehnt werden. Praktisch wurde also eine zeitlose Methode gewählt, und die Zeit war auf diese Weise als Versuchsfaktor ausgeschaltet. Die Temperatur betrug bei allen Versuchen 14° C, so daß auch von diesem Standpunkt aus die Ergebnisse miteinander vergleichbar sind. Alle $^1/_2$—1 Stunde wurde die Erregbarkeit der Nerven mit dem tetanisierenden faradischen Strom eines Dubois-Reymondschen Schlittenapparates geprüft, wobei die sekundäre Spule langsam der primären genähert wurde. Der Nerv mußte zur Reizung aus der Lösung herausgenommen werden und wurde auf einen Mommsenschen Reiz-

1) H. Rhode, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 173.

tisch so gelegt, daß immer die gleiche Nervenstrecke gereizt wurde, indem er 1 cm von seinem zentralen Ursprung entfernt auf die Platinelektroden zu liegen kam. Als erloschen galt die Erregbarkeit (in den Tabellen mit Null bezeichnet), wenn bei übereinandergeschobenen Rollen des Schlittenapparates keine Zuckung der Muskulatur eintrat.

Aus dieser Versuchsanordnung ergibt sich, daß die lähmende Wirkung nicht, wie von Gradenwitz am Frosch, Moukhtar am Meerschweinchen und Rhode am Menschen in der sensiblen Sphäre, sondern am motorischen Nerven untersucht wurde. Wenn auch bei gewissen Anästheticis Unterschiede in der Wirkung auf die sensiblen und motorischen Nerven nicht ausgeschlossen sind (Fromherz[1])), so sind sie doch meistens nur quantitativer Art, indem die Lähmung bei Einwirkung des Anästhetikums auf den motorischen Nerven erst bei höheren Konzentrationen nachweisbar ist (Winterstein[2])). Nach alle dem, was wir wissen, ist es im allgemeinen erlaubt, die am motorischen Nerven gefundenen Ergebnisse wenigstens in ihrer grundsätzlichen Bedeutung auch auf den sensiblen zu übertragen.

Zur Untersuchung gelangten Morphin, Kodein und Thebain als Abkömmlinge des Phenanthrens, ferner die Alkaloide Papaverin und Narkotin, die sich vom Isochinolin ableiten; von synthetischen Präparaten wurde Dionin und Heroin zur Untersuchung herangezogen, sowie ferner noch das Pantopon, das bekanntlich sämtliche Opiumalkaloide als salzsaure Salze enthält. Die Alkaloide wurden in Froschringerlösung mit Natriumbikarbonat oder in 0,65 %iger Kochsalzlösung gelöst. Die so hergestellten Alkaloidlösungen verhielten sich gegenüber den roten Blutkörperchen wie isotonische Salzlösungen, da die Erythrocyten weder hämolysiert wurden, noch Schrumpfung zeigten. Wenn also Wirkungen der Opiumalkaloide auftraten, ist wohl anzunehmen, daß es sich um spezifische Einflüsse handelte und nicht um Wirkungen anisotonischer Lösungen.

Die Einzelheiten der Versuche lassen sich aus den folgenden Tabellen entnehmen, in denen neben der Konzentration die Rollenabstände des Schlittenapparates angegeben sind; und zwar bedeuten die ersten Zahlen den Rollenabstand, bei dem die in die Alkaloidlösungen eingebrachten Nervenstrecken, die zweite Zahl den Rollenabstand, bei dem der nicht behandelte Nerventeil gereizt wurde.

---

1) K. Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 34.
2) H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

Salzsaures Morphin.

Tabelle 1 (in 0,65 $^0/_0$iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in $^0/_0$	R.-A. bei Beginn 11^h 00′ p. m.	R.-A. 9^h 00′ a. m.	R.-A. 12^h 15′ p. m.	R.-A. 3^h 30′ p. m.	R.-A. 5^h 30′ p. m.	R.-A. 8^h 45′ p. m.	R.-A. 10^h 30′ p. m.	R.-A. 10^h 40′ p. m.
1	2,0	44/40	30/46	28/46	12/42	10/33	0/33	in NaCl-Lösung 25/43	—
2	1,5	50/44	39/46	39/46	25/39	22/37	20/20	0/16	in NaCl-Lösung 6/42
3	1,0	40/41	35/53	32/53	31/49	31/45	30/40	9/32	9/32
4	0,5	41/39	39/47	38/47	32/52	31/40	31/54	30/42	—
5	0,25	41/40	47/50	42/50	38/54	31/50	31/27	31/38	—
6	0	54/43	48/53	45/50	42/50	41/50	32/47	32/33	—

Tabelle 2 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in $^0/_0$	R.-A. bei Beginn 10^h 05′ p. m.	R.-A. 8^h 30′ a. m.	R.-A. 10^h 35′ a. m.	R.-A. 1^h 30′ p. m.	R.-A. 4^h 45′ p. m.	R.-A. 6^h 40′ p. m.	R.-A. 10^h 05′ p. m.
1	2,0	33/31	22/28	23/34	16/35	11/34	0/33	in Ringerlösung 16/35
2	1,5	32/33	23/33	10/35	7/36	0/36	in Ringerlösung 22/36	24/35
		12^h 10′ a. m.	2^h 45′ a. m.	4^h 30′ a. m.	6^h 45′ p. m.	9^h 15′ a. m.	1^h 10′ p. m.	
3	1,0	40/37	34/39	35/41	32/49	26/42	0/30	—
4	0,5	35/32	28/33	28/34	27/35	26/34	24/36	23/36
5	0,25	35/35	31/33	30/31	30/38	31/37	28/34	27/35
6	0	34/33	33/34	35/38	35/35	35/36	34/36	34/38

Phosphorsaures Kodein.

Tabelle 3 (in 0,65 % iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 25′ p. m.	R.-A. 8^h 45′ a. m.	R.-A. 12^h 30′ p. m.	R.-A. 4^h 15′ p. m.	R.-A. 6^h 15′ p. m.	R.-A. 10^h 25′ p. m.
					in NaCl-Lösung		
1	2,0	43/38	24/41	0/36	7/38	14/38	14/41
						in NaCl-Lösung	
2	1,5	38/39	31/33	26/30	0/31	7/30	13/31
3	1,0	41/36	29/40	25/40	25/37	26/32	22/37
4	0,5	43/34	30/39	27/34	30/34	27/37	25/35
5	0,25	37/39	30/40	28/36	28/37	26/37	26/30
6	0	39/36	39/41	38/40	34/43	34/44	34/37

Tabelle 4 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 9^h 50′ p. m.	R.-A. 9^h 50′ a. m.	R.-A. 1^h 10′ p. m.	R.-A. 4^h 15′ p. m.	R.-A. 10^h 30′ p. m.
				in Ringerlösung		
1	2,0	41/41	0/39	0/18	0/18	0/16
					in Ringerlösung	
2	1,5	41/38	28/41	0/34	0/34	0/30
3	1,0	43/36	31/35	25/28	22/20	0/24
4	0,5	46/37	37/51	35/34	31/31	5/25
5	0,25	33/30	30/37	32/27	27/31	10/19
6	0	33/32	31/38	31/37	26/38	26/36

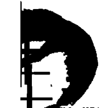
Salzsaures Thebainum.

Tabelle 5 (in 0,65 %iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 10′ p. m.	R.-A. 8^h 20′ a. m.	R.-A. 10^h 15′ a. m.	R.-A. 1^h 15′ p. m.	R.-A. 5^h 45′ p. m.	R.-A. 7^h 35′ p. m.	R.-A. 9^h 55′ p. m.
				in NaCl-Lösung				
1	1,0	46/43	0/44	0/33	0/42	0/42	0/42	0/45
2	0,5	44/42	26/41	25/29	24/42	0/35	17/45	22/46
3	0,25	40/40	41/41	30/29	26/43	24/40	23/46	12/43
4	0,125	41/42	42/42	30/35	29/31	27/44	24/46	23/37
5	0,0625	44/44	43/45	26/32	27/37	26/42	26/44	27/45
6	0	41/43	46/44	32/30	28/30	30/45	33/45	35/45

Tabelle 6 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 30′ p. m.	R.-A. 9^h 10′ a. m.	R.-A. 11^h 50′ a. m.	R.-A. 1^h 25′ p. m.	R.-A. 4^h 35′ p. m.	R.-A. 8^h 40′ p. m.
1	1,0	36/31	7/41	0/28	0/32	0,5/27	0/33
					in Ringerlösung		
2	0,5	29/31	18/27	18/29	13/29	12/28	11/30
3	0,25	31/31	20/25	23/25	16/31	18/31	20/29
4	0,125	31/31	26/33	24/32	25/29	25/33	26/27
5	0,0625	31/28	22/31	24/31	24/31	24/32	23/44
6	0	31/37	31/34	27/33	27/32	28/32	25/45



Salzsaures Papaverin.

Tabelle 7 (in 0,65 % iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 15′ p. m.	R.-A. 9^h 10′ a. m.	R.-A. 1^h 05′ p. m,	R.-A. 4^h 50′ p. m.	R.-A. 9^h 55′ p. m.
					in NaCl-Lösung	
1	1,0	40/38	25/37	0/38	6/36	19/38
2	0,5	36/35	29/37	27/40	25/32	24/36
3	0,25	35/35	30/38	26/40	26/38	24/31
4	0,125	44/36	35/38	32/34	27/40	39/38
5	0,0625	36/33	30/37	30/35	26/32	24/37
6	0	38/34	42/42	38/42	37/38	35/42

Tabelle 8 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 15′ p. m.	R.-A. 8^h 30′ a. m.	R.-A. 10^h 10′ a. m.	R.-A. 1^h 15′ p. m.	R.-A. 4^h 25′ p. m.	R.-A. 10^h 15′ p. m.
				in Ringerlösung			
1	1,0	34/36	0/14	0/33	0/33	0/39	10/42
						in Ringerlösung	
2	0,5	40/39	13/35	10/35	0/29	9/37	12/36
3	0.25	34/36	24/34	24/38	22/37	15/40	11/36
4	0,125	37/37	29/38	29/39	28/36	25/38	27/37
5	0,0625	36/37	28/36	28/36	28/38	26/36	25/37
6	0	32/34	31/35	29/36	29/39	30/38	29/33

Salzsaures Narkotin.

Tabelle 9 (in 0,65 %iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 11^h 50′ p. m.	R.-A. 8^h 40′ a. m.	R.-A. 10^h 15′ a. m.	R.-A. 12^h 35′ p. m.	R.-A. 2^h 30′ p. m.	R.-A. 5^h 20′ p. m.	R.-A. 8^h 40′ p. m.	R.-A. 10^h 10′ p. m.
1	1,5	34/35	9/35	0/34	in NaCl-Lösung 10/35	20/32	20/36	22/35	20/35
2	1,0	37/34	24/35	21/32	16/36	9/38	9/36	0/35	in NaCl-lösung 10/36
3	0,5	41/36	21/37	21/39	10/35	0/25	in NaCl-lösung 10/35	18/29	16/36
4	0,25	35/35	24/38	22/34	22/41	20/37	20/29	8/17	0/18
5	0,125	40/37	4/37	0/38	in NaCl-Lösung 0/39	0/39	0/37	11/46	7/36
6	0,0625	10^h 50′ p. m. 37/36	11^h 50′ p. m. 31/38	24/36	21/38	21/36	22/40	9^h 55′ p. m. 22/36	—
7	0,03125	10^h 50′ p. m. 26/37	11^h 50′ p. m. 31/35	25/38	24/35	24/37	24/31	9^h 55′ p. m. 24/38	—
8	0	34/36	38/35	38/38	38/39	38/39	36/38	40/41	36/43

Tabelle 10 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 50′ p. m.	R.-A. 11^h 50′ p. m.	R.-A. 8^h 05′ a. m.	R.-A. 10^h 10′ a. m.	R.-A. 1^h 00′ p. m.	R.-A. 5^h 10′ p. m.	R.-A. 9^h 55′ p. m.
1	1,5	37/36	26/39	0/32	in Ringerlösung 6/32	22/31	27/31	30/36
2	1,0	37/35	28/38	4/36	0/36	in Ringerlösung 25/35	29/39	32/42
3	0,5	36/35	24/36	0/33	in Ringerlösung 24/32	27/36	28/31	27/34
4	0,25	35/36	29/38	11/35	11/34	5/39	7/39	4/33
5	0,125	36/36	29/37	20/37	18/36	20/37	14/38	17/36
6	0	35/38	35/41	34/33	34/33	35/37	—	—



Salzsaures Dionin.

Tabelle 11 (in 0,65 %iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn $11^h 25'$ p. m.	R.-A. $9^h 20'$ a. m.	R.-A. $10^h 20'$ a. m.	R.-A. $1^h 10'$ p. m.	R.-A. $3^h 45'$ p. m.	R.-A. $7^h 30'$ p. m.	R.-A. $8^h 40'$ p. m.	R.-A. $10^h 10'$ p. m.
1	2,0	39/38	0/26	in NaCl-Lösung 0/25	0/25	0/19	9/22	—	—
2	1,5	36/29	0/32	in NaCl-Lösung 0/28	0/32	3/34	8/35	—	—
3	1,0	40/37	0/31	in NaCl-Lösung 11/33	10/35	11/35	6/35	—	—
4	0,5	38/36	5/32	0/33	in NaCl-Lösung 0/32	11/31	0/29	—	—
		$11^h 50'$ p. m.	$8^h 40'$ a. m.	$10^h 15'$ a. m.	$12^h 35'$ p. m.	$2^h 30'$ p. m.	$5^h 20'$ p. m.	in NaCl-Lösung	
5	0,25	43/36	24/32	26/35	24/36	21/36	0/30	26/37	30/30
6	0,125	34/34	27/35	27/33	30/32	27/31	25/31	3/29	3/34
7	0	36/35	43/43	45/45	45/45	45/42	44/42	—	—

Tabelle 12 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn $11^h 25'$ p. m.	R.-A. $9^h 10'$ a. m.	R.-A. $10^h 20'$ a. m.	R.-A. $1^h 10'$ p. m.	R.-A. $3^h 45'$ p. m.	R.-A. $7^h 30'$ p. m.	R.-A.	R.-A.
1	2,0	36/40	0/19	in Ringerlösung 0/28	0/15	0/27	0/15	—	—
2	1,5	34/35	0/18	in Ringerlösung 0/14	0/23	0/33	0/15	—	—
3	1,0	39/36	0/20	in Ringerlösung 0/19	0/19	0/23	0/13	—	—
4	0,5	36/36	10/30	0/25	in Ringerlösung 0/24	0/13	0/32	—	—
5	0,25	45/40	8/42	0/40	in Ringerlösung 0/34	0/29	0/31	0/24	0/20
		$11^h 50'$ p. m.	$8^h 40'$ a. m.	$10^h 15'$ a. m. in Ringerlösung	$12^h 35'$ p. m.	$2^h 30'$ p. m.	$5^h 20'$ p. m.	$8^h 40'$ p. m.	$10^h 10'$ p. m.
6	0,125	36/36	0/36	0/35	28/37	33/36	30/36	30/37	28/35
7	0	36/36	36/46	33/38	31/40	33/38	31/28	—	—

Salzsaures Heroin.

Tabelle 13 (in 0,65 %iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn $10^h 30'$ p. m.	R.-A. $11^h 00'$ p. m.	R.-A. $8^h 40'$ a. m.	R.-A. $10^h 30'$ a. m.	R.-A. $1^h 10'$ p. m.	R.-A. $4^h 45'$ p. m.	R.-A. $8^h 05'$ p. m.
1	1,0	33/35	34/36	0/35	in NaCl-Lösung 9/40	19/38	20/39	26/39
2	0,5	44/37	35/42	5/42	0/37	in NaCl-Lösung 15/35	15/36	16/35
3	0,25	42/35	35/35	25/34	24/32	22/31	21/30	21/35
4	0,125	32/38	34/37	32/41	31/39	30/41	29/36	27/38
5	0,0625	35/38	40/41	32/45	32/45	32/41	29/44	28/38
6	0	43/35	44/37	38/34	36/39	36/42	36/36	34/35

Tabelle 14 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn $10^h 05'$ p. m.	R.-A. $8^h 25'$ a. m.	R.-A. $10^h 40'$ a. m.	R.-A. $11^h 35'$ a. m.	R.-A. $1^h 10'$ p. m.	R.-A. $5^h 10'$ p. m.	R.-A. $10^h 00'$ p. m.
1	1,0	39/35	0/35	in Ringerlösung 0/38	0/37	0/36	4/38	4/37
2	0,5	38/38	10/37	0/41	in Ringerlösung 0/37	0/40	0/39	0/16
3	0,25	38/36	0/28	in Ringerlösung 0/32	0/36	0/39	8/37	20/37
4	0,125	45/36	4/37	2/38	2/39	0/39	in Ringerlösung 0/35	34/35
5	0,0625	41/37	26/37	12/38	12/38	6/42	0/36	in Ringerlösung 3/39
6	0	36/36	33/36	32/38	32/40	32/44	31/41	30/45

Pantopon.

Tabelle 15 (in 0,65 % iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 05′ p. m.	R.-A. 9^h 05′ a. m.	R.-A. 1^h 15′ p. m.	R.-A. 6^h 10′ p. m.	R.-A. 9^h 25′ p. m.	R.-A. 10^h 05′ p. m.
1	1,0	39/39	0/42	in NaCl-Lösung 19/44	26/50	25/48	25/48
2	0,5	37/32	19/33	8/33	7/50	0/44	in NaCl-Lösung 5/46
3	0,25	31/26	27/31	21/33	0/28	in NaCl-Lösung 12/28	19/46
4	0,125	42/38	27/42	13/45	9/52	7/53	9/49
5	0,0625	39/32	30/30	26/36	22/45	22/47	23/48
6	0	32/28	30/28	30/35	27/44	43/43	46/45

Tabelle 16 (in Ringerlösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 35′ p. m.	R.-A. 8^h 06′ a. m.	R.-A. 10^h 05′ a. m.	R.-A. 1^h 05′ p. m.	R.-A. 4^h 25′ p. m.	R.-A. 8^h 40′ p. m.	R.-A. 9^h 30′ p. m.
1	1,0	28/46	0/26	in Ringerlösung 0/29	0/28	1/28	0/26	—
2	0,5	29/27	0/26	in Ringerlösung 0/30	0/38	0/30	0/26	—
3	0,25	29/27	0/29	in Ringerlösung 0/29	21/41	21/45	22/38	—
4	0,125	28/27	0/27	in Ringerlösung 0/28	0/28	0/25	0/25	—
5	0,0625	29/46	13/30	8/38	0/47	in Ringerlösung 20/43	27/40	—
6	0,03125	10^h 30′ p. m. 25/30	9^h 30′ a. m. 7/27	11^h 50′ a. m. 9/30	1^h 25′ p. m. 5/32	4^h 35′ p. m. 5/33	8^h 40′ p. m. 0/45	in Ringerlösung 3/45
7	0,015625	25/31	19/37	15/30	17/29	19/34	19/30	19/30
8	0	29/47	26/29	30/42	27/44	27/45	26/42	—

Es ergibt sich mithin, daß alle untersuchten Opiumalkaloide eine lähmende Wirkung auf den N. ischiadicus des Nervmuskelpräparats ausüben. Der Einfluß ist in Ringerlösung im allgemeinen größer als in Kochsalzlösung, insofern, als schwächere Konzentrationen noch wirksam sind und den Eintritt der Lähmung beschleunigen. Nur das Thebain und Narkotin machen eine gewisse Ausnahme davon, die nicht erklärt werden kann. Die Wirkungsverstärkung durch die Ringerlösung dürfte mehrfache Ursachen haben. Gros[1]) hat für die echten Lokalanästhetika gezeigt, daß die OH-Ionen der Ringerlösung imstande sind, die neutralen Salze hydrolytisch zu spalten, und da er gefunden hatte, daß die Basen stärker wirken als die Salze, so bezieht er die Wirkungsverstärkung auf die Abspaltung der Base durch das Natriumbikarbonat der Ringerlösung. Vielleicht ist aber auch die geringe Kalimenge der Ringerlösung imstande, sich im wirkungsverstärkenden Sinne geltend zu machen, was sich aus den Versuchen von Kochmann, Zorn und Hoffmann[2]) entnehmen ließe. Schließlich könnte man auch an eine kolloidchemische Deutung denken, indem durch die OH-Ionen die Kolloide aufgelockert werden, quellen und dadurch die Permeabilität der Nerven für die Alkaloidsalze vergrößert wird. Die Reversibilität der Lähmung ist nicht überall vorhanden. Besonders die Alkaloidringerlösungen zeichneten sich dadurch aus, daß die durch sie hervorgerufene Lähmung durch giftfreie Lösung nicht reversibel gestaltet werden konnte. Die Reversibilität läßt sich am besten dann zeigen, wenn sofort nach Eintritt der Lähmung der Nerv in giftfreie Lösung gebracht wird.

Da es interessant war die Wirksamkeit der Opiumalkaloide mit der eines echten Lokalanästhetikums zu vergleichen, so wurden unter denselben Bedingungen auch Versuche mit Cocain. hydrochloric. angestellt (vgl. Tabelle 17).

Um eine Übersicht über die gefundenen Ergebnisse zu ermöglichen, sind in der folgenden Tabelle 18 die Grenzkonzentrationen, d. h. diejenigen Verdünnungen der Alkaloidsalze, die gerade noch eine Lähmung des Nerven hervorbringen können, zusammengestellt. Es zeigt sich, daß das Morphin am schwächsten, das Narkotin am stärksten wirksam ist und sich der Wirksamkeit des echten Lokalanästhetikums Kokain sehr stark nähert. Auffallend ist die starke

---

1) O. Gros, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80; 1912, Bd. 67, S. 126.

2) M. Kochmann, A. Hoffmann und L. Zorn, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, Bd. 12, S. 529. Dt. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48.

Salzsaures Kokain.

Tabelle 17 (in 0,65 %iger NaCl-Lösung).

Nr.	Gehalt in %	R.-A. bei Beginn 10^h 50′ p. m.	R.-A. 8^h 15′ a. m.	R.-A. 1^h 30′ p. m.	R.-A. 4^h 20′ p. m.	R.-A. 7^h 20′ p. m.	R.-A. 11^h 20′ p. m.
1	0,1	42/39	26/36	0/35	in NaCl-Lösung 31/33	29/35	28/40
2	0,075	36/33	26/36	0/29	in NaCl-Lösung 28/32	33/30	32/33
3	0,05	45/34	29/32	25/37	24/31	26/35	26/35
4	0,025	46/35	31/38	27/40	26/39	28/37	24/36
5	0	36/33	48/36	40/38	35/37	35/37	34/38

Grenzkonzentrationen.

Tabelle 18.

Alkaloid	Grenzkonzentration in 0,65 %iger NaCl-Lösung		Grenzkonzentration in Ringerlösung	
	in %	in Millimol	in %	in Millimol
Morphin. hydrochlor.	1,5	40	1,0	27
Codein. phosph.	1,5	35	1,0	23
Papaverin. hydrochlor.	1,0	26	0,5	13
Thebain. hydrochlor.	0,5	16	1,0	32
Heroin. hydrochlor.	0,5	12	0,0625	1,4
Dionin. hydrochlor.	0,25	7	0,125	3,5
Narcotin. hydrochlor.	0,125	3	0,5	12
Cocain. hydrochlor.	0,075	2	—	—
Cocain. hydrochlor. und	0,019	0,6	—	—
Morphin. hydrochlor.	0,375	10,0	—	—
Pantopon	0,25	—	0,0312	—

Wirkung des Pantopons. Nach Ewald und Heffter[1]) entspricht 1 g Pantopon 5 g Opium. Da ein gutes Opium etwa 10 % Morphin und 8 % andere Alkaloide enthält, so ergibt sich, daß in 1 g Pantopon 0,5 g Morphin und 0,4 g Nebenalkaloide vorhanden sind. Da Pantopon in Kochsalzlösung gelöst noch in einer Konzentration von $^1/_4$ % und in Ringerlösung sogar in einer Verdünnung von $^1/_{32}$ % noch vollkommene Lähmung des Nerven hervorbringt, so ergibt sich, daß das Pantopon tatsächlich eine stärkere Wirkung entfaltet als

1) C. A. Ewald und A. Heffter, Handb. d. allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre, 14. Aufl., Berlin 1911.

der Summe der Alkaloide entspricht. Das Pantopon zeigt also auch bezüglich seiner lokalanästhetischen Fähigkeiten einen potenzierenden Synergismus.

Etwas Ähnliches ist auch bei der Kombination von Morphin und Kokain zu beobachten, wie aus nebenstehender Tabelle 19 hervorgeht.

Ob die Versuchsergebnisse sich für die Praxis auswerten lassen, ist eine Frage, die nicht ohne weiteres beantwortet werden kann, deren Bearbeitung aber bereits in Angriff genommen worden ist. Immerhin würde manche Anwendung der Opiumalkaloide in der medikamentösen Therapie verständlich werden. So wird beispielsweise die Tinct. opii simpl. von manchen Rhinologen auf die Nasenschleimhaut aufgepinselt, um lokalanästhetische Wirkungen hervorzubringen. Auch der Zusatz von Morphin zu der Schleichschen Lösung würde vielleicht nicht ganz wirkungslos sein, besonders im Hinblick auf den potenzierenden Synergismus, den eine Mischung von Kokain und Morphin entfalten kann.

Es ist bekannt, daß alle Narkotika der Alkoholreihe gleichzeitig auch lokalanäs-

Salzsaures Kokain und salzsaures Morphin.

Tabelle 19.

Nr.	Kokain HCl in %	Morphin HCl in %	R.-A. bei Beginn 9h 25′ p. m.	R.-A. 8h 00′ a. m.	R.-A. 10h 25′ a. m.	R.-A. 1h 20′ p. m.	R.-A. 4h 40′ p. m.	R.-A. 7h 30′ p. m.	R.-A. 11h 20′ p. m.
1	0,0375	0,750	37/37	0/36	22/37 in NaCl-Lösung	22/37	27/36	23/38	26/37 in NaCl-Lösung
2	0,0281	0,560	35/42	29/35	27/39	11/37	7/35	0/30 in NaCl-Lösung	36/36
3	0,0187	0,375	37/41	30/32	27/37	26/34	0/32	30/36	36/38
4	0,0094	0,190	37/35	30/39	27/38	28/39	28/39	27/39	26/38
5	0	0	37/36	39/40	37/41	37/42	37/43	35/41	38/41

thetische Fähigkeiten entwickeln und ebenso, daß die echten Lokalanästhetika zentrallähmende Eigenschaften besitzen (Gros, a. a. O.). Durch die vorliegenden Untersuchungen wird gezeigt, daß auch die zentralnarkotisch wirkenden Opiumalkaloide Lokalanästhesie hervorbringen können, so daß mit einer gewissen Berechtigung der Satz ausgesprochen werden könnte, daß **alle** zentrallähmenden Narkotika lokalanästhetische Fähigkeiten besitzen und umgekehrt die Lokalanästhetika auch zentrale Lähmung hervorbringen können.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Morphin, Kodein, Thebain und Narkotin, ferner Heroin und Dionin und die Gesamtheit der Opiumalkaloide, wie sie im Pantopon vorhanden ist, besitzen lokalanästhetische Wirkungen, die bei schwächeren Konzentrationen reversibel sind, bei stärkeren dagegen, besonders wenn die Alkaloide in Ringerlösung gelöst werden, durch giftfreie Lösungen nicht rückgängig gemacht werden können.

2. Mit Ausnahme des Thebains und Narkotins wirken die Opiumalkaloide in Ringerlösung stärker als in Kochsalzlösung. Dies wird zum Teil auf die hydrolytische Spaltung der Alkaloidsalze durch die OH-Ionen zurückgeführt, zum Teil auf den Kaligehalt der Lösung, und schließlich ist auch die Möglichkeit kolloidchemischer Beeinflussung nicht von der Hand zu weisen.

3. Pantopon wirkt stärker als es der Summe der Alkaloide entspricht. Ebenso zeigt die Kombination von Morphin und Kokain einen potenzierenden Synergismus.

4. Die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung der Opiumalkaloide als Lokalanästhetika wird erörtert und ebenso die Frage besprochen, ob es nicht eine allgemeine Erscheinung sei, daß zentral wirkende Narkotika auch periphere Lähmung bedingen und umgekehrt.

XXIII.

Zur Pharmakologie des Kampfers.

(Notiz zu der Arbeit von Wilhelm Stroß.)

Von

Wolfgang Heubner.

(Eingegangen am 7. II. 1923.)

Auf S. 330 seiner Arbeit[1]) gibt Stroß eine Reihe von Zahlen über die Löslichkeit von Terpenderivaten; unter diesen sind auch mehrere Stoffe, deren Löslichkeit von meinen Schülern Ishizaka[2]) und Rhode[3]) genauer festgestellt wurde, als es Stroß getan hat, was er übersehen zu haben scheint; es sind Kampfer, Karvon, Terpineol, Borneol und Menthol. Über die von Stroß erörterte Beziehung zwischen reziprokem Wert der Wasserlöslichkeit und »narkose-ähnlicher« Wirksamkeit haben wir uns in unserem Institut auch Gedanken gemacht, konnten sie aber weder am Froschherzen[4]) noch an Blutkörperchen[3]) so gesetzmäßig finden, daß wir allgemeine Thesen darauf stützen mochten.

1) Dieses Archiv 1922, Bd. 95, S. 304.
2) Ebenda 1914, Bd. 75, S. 194, 197 und 202.
3) Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 130, S. 481, 483, 485 und 492.
4) Schwalb, Dieses Archiv 1912, Bd. 70, S. 71.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

Verhandlungen
der
Deutschen pharmakologischen Gesellschaft

3. Tagung vom 20.—22. September 1922 in Leipzig.

Nr. 2.

Ph. Ellinger (Heidelberg): Zum Mechanismus der Zellatmung.

Ausgehend von der Warburgschen Feststellung, daß die katalytische Wirkung des Eisens in der Tierkohle von der Art seiner Bindung abhängig sei, habe ich gemeinsam mit M. Landsberger versucht, den Mechanismus der Eisenkatalyse bei der Zellatmung näher aufzuklären. Wir suchten nach einem physikalischen Prozeß, bei dem ähnlich die Art der Schwermetallbindung eine Vorbedingung für das Zustandekommen desselben ist, und fanden einen solchen in der Phosphoreszenz. Bei der Prüfung stellten sich die nach Angaben in einer früheren Arbeit von mir dargestellten Zelltrümmer von Gänseerythrocyten als echte Phosphoren dar, sobald sie bei tiefen Temperaturen zum Gefrieren gebracht waren. Diese Phosphoreszenz ist unterdrückbar durch Blausäure und zwar durch die gleiche Konzentration, die auch die Oxydation von Aminosäuren an den Zelltrümmern zum Verschwinden bringt.

Umgekehrt gelang es an der Aufschwemmung eines Phosphors, des Zinksulfidkupfers, Aminosäuren zu oxydieren, während an der Suspension des ebenso wie der Phosphor behandelten »Grundmaterials«, des Zinksulfids ohne Schwermetall, weder eine Oxydation von Aminosäuren noch eine Phosphoreszenz statthatte. Erregungsverteilung und Emissionsbande der Zelltrümmer wurden gemessen und gaben durchaus definierte Werte. Die Erscheinung wurde als echte Phosphoreszenz festgestellt und die Möglichkeit einer Chemiluminiscenz ausgeschlossen. Es wurde versucht, elektrochemisch eine Deutung für den Parallelismus der beiden Erscheinungen zu geben. Die Rolle des Eisens für die Zellatmung wird definiert als die Fähigkeit desselben, infolge der Art seiner Bindung das an den Adsorbtionsflächen der Zellstruktur verdichtete Brennmaterial durch beschleunigte Überführung des Sauerstoffmoleküls in die aktive Form elektrizitätstragender Atome zu verbrennen.

A. Hottinger (Basel): Die Wirkungsweise des Schwefels.

Der per os zugeführte Schwefel wird nach Heffter zu H_2S reduziert und kann nach Werder S komplex binden bis zu $p_H = 6{,}64$. Die Resorp-



tion als Polysulfid stellt dem Organismus leicht abspaltbaren Schwefel zur Verfügung, so daß dadurch S als Wasserstoffakzeptor dienen kann, und im Sinne der Wielandschen Theorien in die Oxydationsprozesse eingreifen kann.

$$\text{Aus } Na_2S_2 \text{ wird } {}^{Na}_{Na}\!> S:S + H_2 = Na_2S + H_2S.$$

Na_2S und H_2S werden aber im Organismus sofort oxydiert, das heißt, der Schwefel kann prinzipiell auf zwei Arten in den Stoffwechsel eingreifen:

1. als Oxydationsmittel (bzw. Dehydrogenisationsmittel) $S + H_2 = H_2S$,
2. als Reduktionsmittel: $H_2S + 4O = H_2SO_4$.

Bei der Gärung, welche als Modellversuch für einfache Fragen der inneren Atmung dienen kann (nach Neuberg, Meyerhoff usw.), zeigt es sich, daß in Gegenwart von Schwefel, sei es in elementarer oder kolloider Form, oder sei es Polysulfid, nicht oder nur schwer vergärbare Stoffe der Dekarboxylierung zugänglich gemacht werden: z. B. Glyzerin, Milchsäure, Bernsteinsäure. Das kann, wie am Beispiel der Bernsteinsäure gezeigt wird, für den Organismus von Wichtigkeit sein; Bernsteinsäure geht durch H_2-Abspaltung in Fumarsäure, diese durch H_2O-Addition in Apfelsäure, diese durch H_2-Abspaltung in Milchsäure über[1].

Schüller (Freiburg): Studien über Entgiftungsvorgänge im Organismus.

Unter den Veränderungen körperfremder Substanzen im Organismus bilden die sogenannten »Paarungen« (mit Schwefelsäure Glukuronsäure, Glykokoll usw.) eine Gruppe für sich, insofern mit diesen Paarungen eine Entgiftung der eingeführten Körper verbunden ist. So ist z. B. Phenolschwefelsäure selbst in Dosen von 30—40 g nicht mehr toxisch, Kampherglukuronsäure erzeugt keine Krämpfe mehr, Phloridzinglukuronsäure keine Glykosurie mehr, und Hippursäure und analoge Kuppelungsprodukte mit Glykokoll werden in viel größeren Dosen vertragen als die ungekuppelten Säuren. Es läßt sich nun zeigen, daß diesem gemeinsamen Vorgang der Entgiftung von Körpern, die ganz verschiedenen Klassen angehören, eine allen gemeinsame Änderung des Verteilungskoeffizienten Lipoid/Wasser parallel geht, und zwar so, daß aus sehr leicht lipoidlöslichen, zellpermeirenden Substanzen (Phenol, Kampher, Brombenzol usw.) lipoidunlösliche und schwer penetrierende Körper werden (z. B. Phenolschwefelsäure, Kampherglykurunsäure, Mercaptursäure usw.). Auch die Bildung der Hippursäure läßt sich unter diesem Gesichtspunkt begreifen: Zwar kreist im Organismus nicht die lipoidlösliche, freie Benzoesäure, sondern das lipoidunlösliche, neutrale Benzoat, aus dem jedoch schon durch Kohlensäure die Benzoesäure zum Teil in Freiheit gesetzt werden kann. So gehen z. B. aus einer Lösung von Natriumbenzoat 1 : 500 mit gleichem Volumen Äther überschichtet und mit Kohlensäure durchperlt etwa 30% in die lipoide Phase über, während unter gleichen Bedingungen aus hippursaurem Natrium praktisch nichts in die ätherische Phase über-

1) Originalarbeiten erscheinen in der Schweiz. med. Wochenschr. und im Arch. f. exp. Path. u. Pharm.

geht. An Orten mit erhöhter H-Ionenkonzentration im Organismus wird somit vor allem die Notwendigkeit zur Kuppelung der Benzoesäure mit Glykokoll gegeben sein, und so kann es verständlich werden, daß beim Hunde mit seinem sauren Harn gerade die Niere die Bildungsstätte der Hippursäure ist (Schmiedeberg).

Weiter: Wenn in der Tat die Umwandelung von lipoidlöslichen, aromatischen Säuren in lipoidunlösliche das Wesentliche bei den Entgiftungspaarungen ist, so ist zu erwarten, daß nicht jede aromatische Säure im Organismus mit Glykokoll gekuppelt wird, sondern nur die leicht löslichen mit hohem Teilungskoeffizient. Das ist in der Tat der Fall, wie folgende Tabelle (Tabelle 1) zeigt. Auch wird es so verständlich, daß

Tabelle 1.

	Teilungskoeffizient Öl/Wasser	Paart sich im Organismus mit Glykokoll	Demarkationsstrom
Chlorbenzoesäure		+	+
Brombenzoesäure		+	+
Nitrobenzoesäure		+	+
Mesitylensäure		+	+
Cuminsäure		+	+
o-Toluylsäure	40	+	+
m-Toluylsäure	29	+	+
p-Toluylsäure	21	+	+
Benzoesäure	13	+	+
Anissäure	12	+	+
Salizylsäure	11	+	+
Guaiakolkarbonsäure	3	—	+
Resorzylsäure (2·4 Dioxy)	1	—	—
Brezkatechin-o-Karbonsäure (2·3 Dioxy)		—	—
p-Oxybenzoesäure	0,6	—(+)	—
m-Oxybenzoesäure	0,4	—(+)	—
Gentisinsäure (2·5 Dioxy)	0,3	—	—
Protokatechusäure 3·4 Dioxy)	0,05	—	—
Gallussäure 3·4·5 Trioxy)	0,02	—	—
o-Phtalsäure	0,01	—	—
Benzolsulfosäure	0,00	—	—
Phenolsulfosäure	0,00	—	—
Salizylsulfosäure	0,00	—	—

aromatische Säuren mit OH-Gruppen in der Seitenkette, die ja im allgemeinen die Fettlöslichkeit herabsetzen und die Wasserlöslichkeit vermehren, ebenfalls ungekuppelt ausgeschieden werden (Tabelle 2).

Um auch an einem lebendigen Modell zu zeigen, daß die Tendenz der aromatischen Säuren zur Kuppelung mit Glykokoll weitgehend parallel geht ihrer Permeirfähigkeit in die Zellen, wurde der Muskeldemarkationsstrom als Indikator herangezogen. Dabei zeigt sich, daß unter geeigneten

Bedingungen nur die aromatischen Säuren mit hohem Teilungskoeffizient und demnach leichter Permeirfähigkeit starken Verletzungsstrom erzeugen, während die Säuren mit kleinem Teilungkoeffizient unwirksam sind (s. 3. Kolumne der Tabellen).

Tabelle 2.

	Paart sich im Organismus mitGlykokoll	Demarkationsstrom
Phenylessigsäure	+	+
Zimmtsäure	+	+
p-Oxyphenylessigsäure . .	—	
Mandelsäure	—	—
p-Oxymandelsäure . . .	—	
p-Oxyphenylglyoxylsäure .	—	
Homogentisinsäure . . .	—	
p-Oxyphenylpropionsäure	—	—
p-Oxyphenylmilchsäure .	—	—
Phenylglyzerinsäure . . .	—	—

Die eingangs aufgestellte Regel, daß das Wesen der Entgiftungen durch Paarung in einer Veränderung der Verteilung der betreffenden Substanz im Organismus durch Veränderung der Teilungskoeffizienten Lipoid-Wasser besteht, findet somit für die Klasse der aromatischen Säuren weitgehende Bestätigungen. Aus diesen Erfahrungen heraus ergeben sich auch wertvolle Gesichtspunkte zur Pharmakologie therapeutisch verwandter Säuren.

Joachimoglu (Berlin): Adsorptions- und Entgiftungsvermögen einiger Kohlen.

Bei 10 verschiedenen Kohlepräparaten des Handels und zwar Carbo animalis »Oranje«, Blutkohle ger. (Kahlbaum), Karbovent, Carbo animalis (Merck), Buchenholzkohle (Kahlbaum), Varbo animalis purissimus sicc. (Merck), Knochenkohle gepulv. (Kahlbaum), Lindenkohle (Kahlbaum), Carbo carnis purus pulv. (Merck), Buchenholzkohle (Merck) wurde das Adsorptionsvermogen in vitro mit Jodlösung nach dem früher von Joachimoglu angegebenen Verfahren bedingt. Zum Vergleich wurde das Entgiftungsvermögen für Strychninnitrat im Magendarmkanal des Hundes festgestellt. Das Adsorptionsvermögen nimmt in der Reihenfolge Carbo animalis »Oranje«, Blutkohle ger. (Kahlbaum), Karbovent, Carbo animalis (Merck), Buchenholzkohle (Kahlbaum), Carbo animalis purissimus sicc. (Merck), Knochenkohle gepulv. (Kahlbaum), Lindenkohle (Kahlbaum), Carbo carnis purus pulv. (Merck), Buchenholzkohle (Merck) ab. Für das Entgiftungsvermögen wurde folgende Reihe festgestellt: Knochenkohle gepulv. (Kahlbaum), Carbo animalis »Oranje«, Carbo animalis (Merck), Blutkohle ger. (Kahlbaum), Buchenholzkohle (Kahlbaum), Carbo animalis purissimus sicc. (Merck), Karbovent, Lindenkohle (Kahlbaum), Carbo carnis purus pulv. (Merck), Buchenholzkohle (Merck). Es wird empfohlen neben der Messung des Adsorptionsvermögens in vitro mit Jodlösung auch das Entgiftungsvermögen für die in der Therapie benutzten Kohlen zu bestimmen. Für solche Kohlen ist zu verlangen, daß 0,01 g Strychninnitrat durch 0,1 g Kohle entgiftet werden.

Kochmann (Halle): Über die Beziehungen zwischen Gewichtsveränderungen isolierter Froschmuskeln zur Narkose und den Einfluß der Narkotika auf den Quellungszustand der Fibrinflocke.

Es wird die Einwirkung der ersten fünf Alkohole, des Chloroforms und Äthers, sowie des Chloralhydrats und Urethans auf ein kolloidchemisches Modell und den quergestreiften Muskel von R. temporaria untersucht. Als Modell wird die Fibrinflocke von M. H. Fischer (Demonstration) benutzt. Es zeigt sich, daß die Narkotika eine quellungshemmende Wirkung auf die Fibrinflocke ausüben. Diejenigen Konzentrationen, bei denen gerade noch eine derartige Quellungshemmung, die im übrigen reversibel ist, hervorgerufen wird, sind in folgender Tabelle vereinigt:

Substanz	Gerade noch quellungshemmende Konzentration		Konzentration, die Quellung am meisten fördert	
	in Mill. Mol.	in Gew. %	in Mill. Mol.	in Gew. %
Chloroform . . .	6,6	0,077	1,6	0,019
Chloralhydrat . .	15,8	0,258	3,9	0,064
Amylalkohol . .	38,5	0,35	9,6	0,085
Diäthyläther . .	192,3	1,39	12,0	0,086
Butylalkohol . .	250,0	1,85	31,2	0,231
Propylalkohol . .	333,3	2,25	250,0	1,5
Äthylalkohol . .	500,0	2,3	125,0	0,575
Methylalkohol . .	1000,0	3,2	125,0	0,4
Äthylurethan . .	2000,0	17,8	250,0	2,225

In gewissen (niedrigen) Konzentrationen bedingen die Narkotika eine Quellungsförderung, besonders sind dies Urethan und Äther.

Am Musculus gastrocnemius von R. temporaria wird gleichzeitig mit der Messung der Erregbarkeit das Gewicht vor und nach Einwirkung der Narkotika festgestellt (Kontrolle durch den Muskel der anderen Seite). Es ergibt sich bei Eintritt der reversiblen Lähmung ein Gewichtsverlust, der durch Einbringen des Muskels in giftfreie Lösung in kürzester Zeit wieder ausgeglichen wird. Die Gewichtsabnahme muß infolgedessen auf einen Wasserverlust zurückgeführt werden. Die Grenzkonzentrationen, welche gerade eine vollkommene Lähmung (Aufhebung der Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom) hervorbringen, sind aus der Tabelle zu entnehmen:

Substanz	Narkotische Konzentration		Gewichtsabnahme beim Eintritt der Narkose in %
	in Mill. Mol.	in %	
Chloroform	4,1	0,049	1,9
Chloralhydrat	6,1	0,1	10.7
Amylalkohol	20,0	0,15	4,3
Butylalkohol	66,6	0,5	5,4
Diäthyläther	190,0	1,4	2,6
Urethan	250,0	2,0	3,0
Propylalkohol	250,0	1,5	3,5
Äthylalkohol	1000,0	4,6	5,2
Methylalkohol	2000,0	6,4	4,4



Es liegt nahe, den beobachteten Gewichtsverlust unter Berücksichtigung der Ergebnisse an der Fibrinflocke auf eine Dehydration der Kolloide zurückzuführen. Die Dehydration, die Verminderung der Quellbarkeit, muß zu einer Verminderung der Permeabilität der Zelle führen, damit zu einer Verminderung und Aufhebung des Wasseraustausches und der im Wasser gelösten Substanzen; dies aber wird die Lähmung der Zelle bedingen.

Es wird die Ansicht ausgesprochen, daß die Narkose aus einer Reihe von vorbedingenden Mechanismen (Lipoidlöslichkeit, Wasserlöslichkeit, Verminderung des Haftdrucks, Adsorption an die Zellkolloide) und bedingenden Mechanismen (Dehydration, Quellungshemmung, Permeabilitätsverminderung) zusammengesetzt ist.

Kurt H. Meyer: Theorie der Narkose durch Inhalationsanästhetika.

In einer früheren, gemeinsam mit Herrn Dr. Gottlieb-Billroth ausgeführten Arbeit war ausgeführt worden, daß ein enger Zusammenhang besteht zwischen der narkotischen Wirksamkeit von Gasen oder leicht verdampfbaren Stoffen einerseits und ihren Absorptionskoeffizienten in lipoiden Substanzen andererseits. Auf Grund von experimentellem Material ließ sich folgende Gesetzmäßigkeit ableiten:

> »Chemisch indifferente Gase und flüchtige Stoffe wirken dann narkotisch, wenn sie in solchen Konzentrationen eingeatmet werden, daß sich in den Lipoiden ein Gehalt von 0,06 Mol. pro Liter Lipoid einstellt.«

Diese an zahlreichen Stoffen und verschiedenen Körperklassen gefundene Gesetzmäßigkeit wurde durch Versuche, die gemeinsam mit Herrn Dr. Hopff ausgeführt wurden, auf eine breitere Basis gestellt. Untersucht wurde die narkotische Wirksamkeit von Methan, das bei Atmosphärendruck ganz wirkungslos war, dagegen bet 4 Atmosphären Druck Mäuse narkotisierte; ferner bei Stickstoff, der bei 90 Atmosphären Druck Kaltblüter narkotisiert. Weiterhin wurden Äthylen und Schwefelkohlenstoff geprüft.

Folgende Zusammenstellung ergibt die in der früheren und der jetzigen Arbeit gewonnenen Resultate.

Tierart	Substanz	L = Löslichkeitskoeffizient	C = narkotische Konzentration in Vol. %	C = Lipoide Konzentrat. d. Narkotikums i/Lipoid i/Mol. per Ltr.
Frosch	Stickstoff	0,05	9000	0,18
»	Methan	0,54	760	0,17
Maus	Methan	0,54	370	0,08
»	Äthylen	1,3	80	0,04
»	Stickoxydul	1,4	100	0,06
»	Azetylen	1,8	65	0,05
»	Dimethyläther . . .	11,6	12	0,06
»	Methylchlorid . . .	14,0	6,5	0,07

Tierart	Substanz	L = Löslichkeits-koeffizient	C = narkotische Konzentration in Vol. %	C = Lipoide Konzentrat. d. Narkotikums i/Lipoid i/Mol. per Ltr.
Maus	Äthylenoxyd . . .	31	5,8	0,07
»	Äthylchlorid . . .	40,5	5,0	0,08
»	Diäthyläther . . .	50	3,4	0,07
»	Amylen	65	4,0	0,10
	Methylal	75	2,8	0,08
	Äthylbromid . . .	95	1,9	0,07
	Dimethylazetal . . .	100	1,9	0,06
	Diäthylformal . . .	120	1,0	0,05
	Dichloräthylen . . .	130	0,95	0,05
»	Schwefelkohlenstoff .	160	1,1	0,07
»	Chloroform	265	0.5	0,05

Heinrich Bart (Heidelberg): Zur Analyse der pharmakologischen Wirkung des Stickoxyduls.

Stickoxydul wirkt in größeren Dosen analog wie die Gruppe der sogenannten lipoidlöslichen Narkotika nur im feuchten Zustand narkotisch, in kleinen Dosen erregend.

Die verschiedenen Gruppen der Mikroorganismen stehen in bezug auf ihre Empfindlichkeit sowohl dem Stickoxydul als auch dem Chloroform gegenüber in analoger Reihenfolge.

Die Intensität der Stickoxydulwirkung geht parallel mit der Zunahme der Konzentration an den für die Ursachen der Narkose in Betracht kommenden Zellorten. Die Höhe der Stickoxydulkonzentration hängt von dem Druck ab, unter welchem das Gas auf Zellsysteme einwirkt, und zwar steigt die Konzentration bei zunehmendem Druck in den Lipoiden bei sonst gleichen Bedingungen verhältnismäßig rascher, als in den wäßrigen Zellanteilen; der Teilungskoeffizient zwischen Lipoiden und Wasser wird größer, das Stickoxydul gehorcht danach bei höheren Drucken dem Henryschen Gesetz nicht exakt. Vortr. stellte fest, daß Frösche gegen Luftabschluß z. B. in Wasserstoff- oder Stickstoffatmosphäre bei Temperaturen über 18° durchaus nicht so unempfindlich gegenüber Luftabschluß sind, als man auf Grund der Wielandschen Versuche[1]) annehmen könnte. Es tritt zuerst nach etwa 10 Minuten ein Stadium der primären asphyktischen Narkose und daran anschließend bisweilen schon nach Ablauf von 1 bis 3 Stunden je nach der Temperatur, die sekundäre asphyktische Narkose ein.

Zwischen der narkotischen Wirkung einer reinen Wasserstoffatmosphäre einerseits, und einem aus gleichen Teilen Wasserstoff und Stickoxydul bestehenden Gasgemisch andererseits, ist bei Temperaturen über 18° C kein Unterschied festzustellen. Es läßt sich deshalb die Wirkung des letzteren Gasgemisches mit einer aus gleichen Teilen Sauerstoff und Stickoxydul bestehenden Atmosphäre nicht vergleichen.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 96 und 115.

In Wasserstoffatmosphäre, d. h. unter Luftabschluß, zeigen Frösche auch bei 3—4° C zuerst das Stadium der primären und darauffolgend dasjenige der asphyktischen Narkose.

In einem aus gleichen Teilen Stickoxydul und Wasserstoff bestehenden Gasgemische tritt bei 3—4°, manchmal etwas schneller, Narkose ein, als in reiner Wasserstoffatmosphäre; dies rührt davon her, daß sich unter diesen Bedingungen die zur Vertiefung der Narkose erforderliche Stickoxydulkonzentration infolge größerer Löslichkeit des Stickoxyduls bei tiefen Temperaturen in den in Betracht kommenden Lipoiden des Zentralnervensystems zu der asphyktischen Narkose hinzuaddiert.

Durch die größere Lipoidlöslichkeit des Stickoxyduls bei Temperaturen von 2—4° ist es möglich, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufene asphyktische Narkose von der reinen Stickoxydulnarkose zeitlich zu trennen, im Gegensatz zu der Goltsteinschen Auffassung[1]), nach welcher die narkotische Wirkung des Stickoxyduls bei einem Partialdruck von einer Atmosphäre, zum großen Teil auch durch den gleichzeitigen Einfluß des Sauerstoffabschlusses bedingt werden soll. Es konnte sogar gezeigt werden, daß die Paul Bertsche[2]) Versuchsanordnung zur Demonstration der reinen Stickoxydulnarkose bei Fröschen nicht notwendig ist, da ein Stickoxydulsauerstoffgemisch, in welchem der Partialdruck des Sauerstoffs etwa $^1/_{20}$ Atm. — eine zur Atmung ausreichende Menge — beträgt, bei Temperaturen von 2—4° einen narkotischen Effekt hervorruft, der von demjenigen einer reinen Stickoxydulatmosphäre kaum zu unterscheiden ist. Wird der Partialdruck des Sauerstoffs auf $^1/_6$ Atm. erhöht, so wird wohl die narkotische Kraft des Stickoxyduls schwächer; sie ist aber immer noch feststellbar; selbst bis zu einem Partialdruck von $^1/_2$ Atm. konnten in einigen Fällen noch narkotische Wirkungen, ganz ebenso unregelmäßige wie oben für Stickoxydul-Wasserstoffgemische ää erwähnt, festgestellt werden. Ein sicherer Eintritt der Narkose kann bei $^1/_2$ Atm. Stickoxydulpartialdruck auch noch nicht erwartet werden, da bei Temperaturen von 2—4° erst bei einem Stickoxydulpartialdruck von etwa $^4/_5$—$^5/_6$ Atm. die Lipoidlöslichkeit dieses Gases eine solche Höhe erreicht hat, die zur Narkose notwendig ist.

Vortr. stellte noch durch Versuche fest, daß Stickoxydul unter bestimmten Bedingungen auch auf anoxybiotische Prozesse narkotisierend einzuwirken vermag. Die fakultativen Anaerobier Hämopis wurden bei etwa 9 Atm., Anguilulla aceti bei 8 Atm. und der obligate Anaerobier Ascaris mystax bei 11,5 Atm. narkotisiert. Die Kontrollversuche zeigen die Indifferenz dieser Wurmarten gegenüber Druckwirkungen, welche von Stickstoff und Wasserstoff bei Drucken unter 9—11,5 Atm. entfaltet werden.

Diese mit Fröschen und Anaerobiern durchgeführten Versuche bestätigten im weitgehendsten Maße die Auffassung entgegen der Wielandschen Theorie, daß der Mechanismus der Stickoxydulwirkung mit demjenigen der lipoidlöslichen Narkotika wesensgleich ist. Es besteht also danach keine Veranlassung das Stickoxydul aus der Reihe der lipoidlöslichen Narkotika, wie Wieland es fordert, herauszunehmen und es in eine sogenannte Gruppe der erstickenden Gase einzureihen.

---

1) Pflügers Archiv Bd. 17, S. 344.

2) Meyer-Gottlieb, »Pharmakologie« 1921, S. 98.

Dr. S. de Boer (Amsterdam): Die Beziehung zwischen Flimmern und Alternans.

In Wesen und Ursache besteht eine gewisse Beziehung zwischen Flimmern und Alternans. Wir werden zuerst

das Wesen

dieser beiden Abweichungen miteinander vergleichen.

Wenn man in einem gewissen Stadium nach der Entblutung die Kammer eines Froschherzens sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums durch einen Induktionsschlag reizt, entsteht Kammerflimmern. Das Flimmern entsteht dann deshalb, weil in jenem Augenblicke der metabole Zustand der Kammermuskulatur noch schlecht ist und infolgedessen die Kontraktilität gering und die Leitfähigkeit der Kammermuskulatur mangelhaft ist. Es entsteht also anfangs eine Kontraktion von einem Teile der Kammer in der Nähe der Reizelektrode. Solange dieser Teil kontrahiert bleibt, kann die Erregung sich noch weiter fortpflanzen. Gegen das Ende der Kontraktion wird ein nebenliegender Teil reizbar und verbreitet sich also die Erregung hierüber mit einem verlängerten, latenten Studium. In dieser Weise geht die Erregung ruckweise in einer Richtung rund. In dieser Weise entsteht eine fraktionierte Systole. Wenn dann die Erregung wieder an der Anfangsstelle angelangt ist, ist das Refraktärstadium hier wieder abgelaufen und kann die Erregung wieder ruckweise rundgehen. In dieser Weise entsteht eine Aneinanderreihung von fraktionierten Systolen: das Flimmern. Auch durch indirekte Reizung nach einer Extrasystole der Vorhöfe kann Kammerflimmern entstehen, wenn die Erregung die Kammer sogleich nach dem Refraktärstadium erreicht. In diesem Augenblicke kann die Erregung nur an einer zirkumskripten Stelle den Atrioventrikularring übertreten und fängt von hieraus der Rundgang an.

In gleicher Weise kann auch unter dem Einfluß eines periodischen Sinusimpulses Kammerflimmern entstehen (s. Pflügers Arch. 1921, Bd. 187, S. 226 und Bd. 188, S. 73 und Arch. internationales 1921, Vol. 18, S. 578 [Fig. 2]).

Kammeralternans entsteht, wenn ein periodischer Sinusimpuls die Kammer sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums erreicht. Es entsteht dann eine teilweise Kontraktion der Kammer, weil der angrenzende Teil refraktär bleibt während der teilweisen Kontraktion. Der nächste Sinusimpuls löst dann eine totale Kammerkontraktion aus, indem der Teil, der bei der vorigen Systole inaktiv geblieben war, jetzt eine vergrößerte Kontraktion zeigt. Der dritte Sinusimpuls findet dann diesen Teil wieder refraktär. So entsteht der Kammeralternans, wobei ein Teil der Kammer im halbierten Rhythmus pulsiert. Alternans entsteht also, wenn ein Teil gar nicht zur Kontraktion gelangt nach einem Sinusimpuls, indem das Flimmern zum Vorschein kommt, wenn ein oder mehrere Teile zur Kontraktion gelangen nach einem verlängerten latenten Stadium.

Die Ursache.

Über die Ursache des Alternans und Flimmerns möchte ich die folgenden Bemerkungen machen:

1. Beim Flimmern und Alternans haben die verschiedenen Muskelregionen der betreffenden Herzabteilung ein Refraktärstadium, dessen Dauer ungleich ist.

2. Nach Erwärmung des Sinus venosus des Froschherzens kann Kammerflimmern (Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 26) oder Kammeralternaus (Koninkl. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam Proceedings 1915, Vol. 18, S. 231) entstehen. Beide Abweichungen können einander abwechseln.

3. Nach Vergiftung mit Digitalis können beim Froschherzen Kammeralternaus und zu gleicher Zeit fraktionierte Systolen (kurzdauerndes Flimmern) entstehen.

4. Wenn die Kammer des Froschherzens den halbierten Rhythmus zeigt, kann dann und wann Kammeralternans und Kammerflimmern entstehen. Der halbierte Rhythmus entsteht, wenn jeder zweite Sinusimpuls die Kammer während des Refraktärstadiums erreicht. Wenn nun dieser zweite Impuls etwas später und wohl nach dem Refraktärstadium die Kammer erreicht, kann entweder Flimmern oder Kammeralternaus entstehen (s. Pflügers Archiv Bd. 187, S. 227, Abb. 23 und Archives internationales de Physiologie Vol. XVIII, S. 578, Fig. 2).

5. Wenn man das Froschherz entblutet, kann in einem bestimmten Stadium nach der Entblutung Kammeralternans entstehen. Später ist dieser Alternans verschwunden. In demselben Stadium nach der Entblutung, worin Kammeralternans entsteht, kann man leicht durch einen Induktionsschlag Kammerflimmern zum Vorschein rufen. Ebenso wie später der Kammeralternans verschwindet kann man auch später durch einen Induktionsschlag nicht mehr Kammerflimmern erwecken.

6. Beide entstehen nur dann, wenn der metabole Zustand des Kammermuskels verschlechtert ist.

R. Gottlieb (Heidelberg): Digitaliskumulation und Digitalisspeicherung am Frosche. (Nach Versuchen von Takayanagi.)

In früheren Versuchen konnte aus dem Verlauf der Digitalisvergiftung (Wiederbeginn der Herztätigkeit nach längerer Dauer des Kammerstillstandes) eine allmähliche Entgiftung der Digitalisglykoside durch Zerstörung im Froschkörper erschlossen werden. Die Entgiftung in den Geweben geht aber ungemein langsam vor sich. Deshalb neigen alle Digitalissubstanzen zur Kumulation. G. teilt weitere Versuchsreihen von Takayanagi am Frosch mit, in denen sich die Kumulation sehr gut zahlenmäßig demonstrieren ließ. Während man z. B. $^1/_4$ der kleinsten, akut tödlichen Dosis Gitalin Temporarien mindestens 8 Tage lang täglich injizieren kann, ohne daß die Mehrzahl der Tiere Vergiftungssymptome zeigt, wird schon durch $^1/_3$ dieser »Grenzdosis« während 6 Tagen die Hälfte der Frösche vergiftet, nach $^2/_3$ der akut tödlichen Dosis stirbt die Mehrzahl nach 5 Tagen, nach $^9/_{10}$ alle innerhalb 3 Tagen. Ein Vergleich der verschiedenen Digitalispräparate zeigt, daß sie um so leichter kumuliert werden, je schwerer sie vom Froschkörper zerstört werden.

Nach der kumulierenden Vorbehandlung läßt sich die Überempfindlichkeit der Herzen gegen nachfolgende Digitalisgaben durch die intravenöse Injektion einer sonst noch unterschwelligen Dosis erweisen. Je

nach der Dauer der Vorbehandlung und je nach der Natur des angewandten Präparates bleibt die Überempfindlichkeit viele Tage lang bestehen. Um ihre Ursache näher zu analysieren, wurden die Herzen der vorbehandelten Frösche einige Tage nach beendeter Vorbehandlung herausgenommen, 10 Minuten lang mit giftfreier Ringerlösung gespült und sodann mit Digitaliskonzentrationen behandelt, die an Herzen nicht vorbehandelten Frösche noch keinen Stillstand hervorrufen. Die Herzen der vorbehandelten Tiere wurden immer viel stärker, meist bis zum Stillstand vergiftet. Dadurch ist erwiesen, daß infolge der Kumulation eine tagelang andauerde Zustandsänderung eintritt, bei der die Herzen gegen Digitalissubstanzen überempfindlich werden Darin liegt ein Beweis für die Speicherung dieser Gifte. Sie verbleiben lange Zeit in wirksamer Form im Herzen, und zwar so fest gebunden, daß sie aus dem isolierten Organ durch Ausspülung mit giftfreier Lösung nicht entfernt werden können. Diese feste Verankerung der Digitalissubstanzen an allen ihren Angriffspunkten im Herzen ist die Ursache der allmählichen Steigerung des therapeutischen Effektes bei richtig bemessener Zuführung und die Ursache der Störungen von Reizbildung und Reizleitung bei toxischer Kumulation.

Haffner (München): Versuche zur Wirkung von Kationen und Strophanthin am Froschherz.

Versuche am Froschherzventrikel bei künstlichem Rhythmus unter Bedingung isotonischer Tätigkeit.

1. Die Veränderung der Minima: stärkere diastolische Erweiterung durch Hypertonie, $H^{\cdot}$-, $K^{\cdot}$-Vermehrung, $Ca^{\cdot\cdot}$-Verminderung, die entgegengesetzte Wirkung durch $Ca^{\cdot\cdot}$-Vermehrung, Strophanthin beruht ausschließlich auf einer Beeinflussung des Kontraktionsvorganges; die Dehnungskurve des ruhenden Herzmuskels ist nicht verändert.

2. $Ca^{\cdot\cdot}$-Vermehrung und Strophanthin wirken auf Minima und Maxima wie eine Herabsetzung der Belastung, d. h. der Kontraktionsvorgang wird gegen Belastung unempfindlicher.

3. Die Mitbeeinflussung der Restitutionsphase macht sich dadurch geltend, daß das Frequenzoptimum der Leistungsfähigkeit durch $Ca^{\cdot\cdot}$-Verminderung nach höherer, durch $Ca^{\cdot\cdot}$-Vermehrung, Strophanthin nach niederer Frequenz verschoben wird.

H. Langecker und W. Wiechowski (Prag): Zur Pharmakologie des Froschherzens.

1. Der durch Muskarin, Pilokarpin und Azetylcholin am Froschherzen erzeugte Stillstand läßt sich durch elektrische Reizung des Vagusstammes am Halse vorübergehend aufheben. Die einsetzenden Herzschläge gehen vom Sinus aus.

2. Bemerkenswerterweise läßt sich auch der Chloralhydratstillstand in vielen Fällen durch die Vagusstammreizung vorübergehend aufheben.

3. In allen diesen Fällen verhalten sich Vagusfrösche und Sympathikusfrösche gleich.

4. Veranlaßt kann das Wiederschlagen des Herzens in diesen Fällen nur sein durch die gleichzeitige Reizung der im Vagusstamm verlaufenden

Akzeleransfasern. Da eine solche kaum imstande sein wird, eine vollkommen fehlende Reizbildung wieder in Gang zu setzen, ist anzunehmen, daß während der genannten Stillstände, solange sie eben durch Sympathikusreizung aufhebbar sind, die Reizbildung in normaler Weise erfolgt, jedoch so schwach ist, daß die Reizstärke unter die bathmotrope Schwelle der Muskulatur fällt. Da die Vagusstammreizung aber bei Vagusfröschen, bei denen dieses Phänomen in gleicher Weise auftritt, Herzstillstand hervorruft, so haben die genannten Substanzen sozusagen aus Vagusfröschen Sympathikusfrösche gemacht, d. h. sie bewirken alle eine Übererregbarkeit des Sympathikus.

5. Das gilt für Muskarin und Azetylcholin unbedingt und erklärt die in der Literatur beschriebene sogenannte vaguslähmende Wirkung des Muskarins. Das Pilokarpin lähmt den Vagus, wie aus einer isolierten Vagusreizung durch Reizung des Querschnittes der Medulla oblongata hervorgeht. Diese Lähmung reicht, wie Gaisböck gezeigt hat, bis in die postganglionäre Faser, ist aber verknüpft mit einer peripheren Vaguserregung; sie muß daher ihren Sitz in einem peripher von dem durch Nikotin lähmbaren Apparat gelegenen Zwischenstück haben. Aber aus anderen Erfahrungen muß auch für das Pilokarpin eine Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus angenommen werden.

Die Regelmäßigkeit, mit der dieses Phänomen auftritt, ist am größten bei Muskarin und Pilokarpin, weniger regelmäßig dagegen kommt es bei Azetylcholin und in etwa der Hälfte der Fälle nur bei Chloralhydrat zur Beobachtung, woraus geschlossen werden kann, daß die durch diese Substanzen bewirkte Übererregbarkeit des Sympathikus nur geringfügig ist.

6. Nicht nur der durch periphere pharmakologische Vagusreizung, sondern auch der durch isolierte elektrische Vagusreizung vom Medullaquerschnitt aus bewirkte Herzstillstand wird durch die Reizung des anderen durchschnittenen Vagusstammes am Halse durchbrochen. Allerdings sind es nur wenige Schläge, die auf diese Weise ausgelöst werden können, zum Unterschiede von der Aufhebung der toxisch bedingten Stillstände, welche während der ganzen Dauer der Reizung oder diese überdauernd zu beobachten sind. Es wird also bis zu einem gewissen Grade durch die isolierte Erregung des einen Vagus der Frosch wenigstens halbseitig zu einem Sympathikusfrosch gemacht. Die isolierte Reizung des einen Vagus macht scheinbar den Sympathikus auf der anderen Seite übererregbar. Auch normalerweise kommt es gelegentlich vor, daß der eine Vagusstamm bei der Reizung Akzeleration und der andere Vaguswirkung aufweist. Das merkwürdige Phänomen, daß die Vagusstammreizung Herzstillstand macht, also der Vagus bei den betreffenden Tieren über den Sympathikus in seiner Erregbarkeit überwiegt, daß aber derselbe Reiz während eines zentral ausgelösten, auf dem Wege des anderen Vagus zum Herzen gelangenden Reizes wie eine Akzeleransreizung wirkt, könnte dadurch bedingt sein, daß das Herz ganz allgemein im Vaguszustand für Sympathikusreize empfänglicher ist. Befriedigender aber ist das Phänomen durch das von Tschermak wahrscheinlich gemachte Vorhandensein von Hemmungsfasern für den Vagus der anderen Seite zu erklären, welche im Vagusstamm verlaufend diesen innerhalb des Herzens verlassen, um auf die andere Seite zu ziehen. Durch die isolierte Vagusreizung der einen Seite wird die Erregbarkeit

der Vagusendigungen der anderen Seite gehemmt, so daß bei der nun folgenden Stammreizung dieser Seite der Sympathikus das Übergewicht bekommt.

7. Zum Unterschiede von den genannten Substanzen ist der durch Kaliumsalze, Hypophysenextrakt und Ergotamin erzeugte Herzstillstand durch Akzeleransreizung nicht aufhebbar, und wenn auch die Untersuchung anderer Stillstände noch aussteht, so kann doch allgemein gesagt werden, daß nicht alle Stillstände, die durch Gifte am Froschherzen überhaupt erzeugbar sind, durch die Vagusreizung aufgehoben werden können, sondern eben nur diejenigen, bei denen die Reizerzeugung nicht vollständig erloschen und der Sympathikus übererregbar ist. Die durch Muskarin, Pilokarpin und Azetylcholin hervorgerufenen Herzstillstände sind denn auch keine Lähmungsstillstände, sondern werden ganz allgemein heute als durch Erregung der peripheren Endigungen des Vagus entstanden aufgefaßt. Da sich der Chloralhydratstillstand wenigstens in einem bestimmten Stadium seiner Wirkung genau so verhält, ist wenigstens für dieses Stadium auch eine Erregung der Vagusendigungen anzunehmen, was mit der vielfach beobachteten Erregbarkeitssteigerung des Vagus durch Chloralhydrat wohl übereinstimmt.

8. Allen diesen Substanzen ist also neben ihrer direkt erregenden Wirkung auf die Vagusendigungen eine Erregbarkeitssteigerung der Akzeleransenden zuzuschreiben. Sie wirken also auf beide extrakardialen Herznerven im fördernden Sinne.

9. Hinsichtlich der die genannten Stillstände antagonistisch beeinflussenden Substanzen hat sich folgendes erheben lassen. Geradezu universell wirken Adrenalin und Coffein, welche alle, auch die durch Sympathikusreizung nicht beeinflußbaren Stillstände aufzuheben imstande sind. Diese Wirkung kann nur so erklärt werden, daß die Reizbildung selbst durch diese Stoffe erregt wird und auch dann in Gang gesetzt werden kann, wenn sie bereits erloschen ist.

An zweiter Stelle kommen Atropin und Kampfer, welche nur die Stillstände aufzuheben imstande sind, die auch durch Akzeleransreizung aufgehoben werden können, aber bis zu einem gewissen Grade auch im Ergotamin- und Hypophysenextraktstillstand wirksam sind. Der Chloralhydratstillstand wird jedoch nur bei Vagusfröschen, also bei an sich übererregbarem Vagus und nicht bei Sympathikusfröschen durch Kampfer und Atropin aufgehoben. Es ist also bei Fröschen mit übererregbarem Vagus ein Stadium des durch Chloralhydrat auslösbaren Herzstillstandes ausgebildet, welches bei Tieren mit übererregbarem Sympathikus nicht zur Beobachtung kommt, ein Stadium, in welchem der Stillstand lediglich durch periphere Vagusreizung ausgelöst ist. Bei Sympathikusfröschen tritt der Stillstand durch Chloralhydrat erst ein, wenn die Reizbildung durch direkte Lähmung bereits unter die bathmotrope Schwelle gesunken ist.

Der Kampfer verhält sich in allen Versuchen genau so wie das Atropin, woraus schon hier geschlossen werden kann, daß er den Vagus lähmt.

Hinsichtlich der anderen antagonistischen Substanzen hat sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Beeinflußbarkeit der verschiedenen, insbesondere auch der durch Akzeleransreizung aufhebbaren Stillstände



ergeben. Während der Muskarin- und Pilokarpinstillstand durch Kalziumsalze, Physostigmin, Thyroideaextrakt und Digitalisstoffe aufgehoben werden können, sind alle diese Stoffe im Azetylcholinstillstand unwirksam. Er unterscheidet sich daher trotz des gleichen vagalen Angriffspunktes wesentlich von jenen. Die prompte Wirkung von Atropin und Kampfer spricht dafür, daß keine anderen als vagale Angriffspunkte den Herzstillstand herbeiführen. Der Unterschied in den Antagonismen kann also nur dadurch zustande kommen, daß die aus der Wirksamkeit der Sympathikusreizung erschlossene, durch die drei Substanzen bedingte Übererregbarkeit des Sympathikus beim Azetylcholin viel weniger ausgesprochen ist; nur auf der Grundlage einer ein bestimmtes Maß übersteigenden Erregbarkeit der Sympathikusendigungen sind Kalziumsalze, Digitalisstoffe, Physostigmin und Thyroideaextrakt imstande, die durch Erregung des Vagus bedingte Herzhemmung zu überwinden. Die im Azetylcholinstillstand weniger konstant ausgeprägte antagonistische Wirkung des Adrenalins wird in Analogie zu den Versuchen von Kolm und Pick auf eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Adrenalins auf den Vagus bezogen.

Die Aufhebbarkeit jedoch des Chloralhydratstillstandes durch Kalzium und Physostigmin weist diesem Stillstand eine Sonderstellung zu. Er ist als vagaler Stillstand nur bei Vagusfröschen im Anfang der Wirkung aufzufassen und die vagale Komponente dürfte im weiteren Verlauf vollkommen in den Hintergrund treten gegenüber der direkten Minderung der Reizbildung und Schädigung der Muskulatur. Dem Physostigmin und Kalzium muß daher neben der Wirkung, die sich auf der Basis einer Sympathikusübererregbarkeit äußern kann, noch eine andere Wirkung zukommen, welche wir als eine steigernde Wirkung auf die Bathmotropie auffassen können, so daß die durch Chloralhydrat unter die bathmotrope Schwelle herabgedrückten Ursprungsreize die erniedrigte Schwelle nun überschreiten können oder aber, daß das Chloralhydrat, von dem man ja weiß, daß es allmählich alle Teile von der Reizbildung bis zur Muskulatur lähmt, gleichzeitig mit der Hemmung der Reizbildung auch die Bathmotropie hemmt, welch letztere Hemmung durch Kalzium und Physostigmin beseitigt werden kann. Im Azetylcholinstillstand sind die beiden deshalb nicht wirksam, weil sie offenbar nicht imstande sind, bei nur wenig übererregbarem Sympathikus die Folgen der starken Vaguserregung zu beseitigen.

10. Durch die Vagusstammreizung einerseits und die isolierte Vagusreizung durch Reizung des Medullaquerschnittes andererseits wurde an Fröschen, deren Stammreizung Bradykardie oder Stillstand (Vagusfrösche) und an solchen Fröschen, deren Vagusstammreizung Akzeleration ergab (Sympathikusfrösche), untersucht, wie die antagonistischen Substanzen auf den Vagus und Sympathikus wirken. Atropin, Kampfer, Kalzium, Thyroideaextrakt, Kokain, Phyostigmin, Adrenalin und Pilokarpin in bradykardischen Gaben machen aus Vagus- Sympathikusfrösche. Die isolierte Vagusreizung ist bei Atropin, Pilokarpin, Kampfer und Adrenalin unwirksam, während sie bei Kalzium unverändert, bei Physostigmin stärker wirksam als in der Norm ist. Kampher und Atropin lähmen also den Vagus. Kalzium macht den Sympathikus isoliert übererregbar und Physostigmin macht beide Nerven, und zwar den Sympathikus stärker als den Vagus übererregbar. Das Coffein läßt Vagusfrösche nicht nur Vagusfrösche bleiben,

sondern verstärkt an ihnen die hemmende Wirkung der Vagusstammreizung. Bei Sympathikusfröschen bewirkt es zwar keine Umwandlung in Vagusfrösche, wohl aber bleibt bei diesen Tieren nach Coffein die Vagusstammretzung vollkommen unwirksam und die vorher auslösbare Akzeleration aus. Das Coffein mindert also die Erregbarkeit des Sympathikus am Froschherzen, was mit der durch große Coffeindosen am Kaninchenherzen von Frédericq beobachteten Akzeleranslähmung gut übereinstimmt. Die Digitalisstoffe verstärken an Vagusfröschen den Vaguseffekt und an Sympathikusfröschen den Sympathikuseffekt. Sie machen also das Herz für beiderlei Impulse empfindlicher und die Beseitigung des Muskarin- und Pilokarpinstillstandes durch sie kommt zweifellos auf der Basis der durch diese hervorgerufenen Sympathikusüberregbarkeit zustande.

11. Die gleiche Untersuchung wurde für jene Substanzen durchgeführt, welche die Herzstillstände auslösten. Natürlich mußten sie hier in Dosen angewendet werden, welche noch keinen Stillstand hervorriefen. Muskarin macht in bradykardischen Gaben aus Vagus- Sympathikusfrösche. Diese bekannte Wirkung ist aber nur scheinbar eine Vaguslähmung, wofür sie in der Literatur geht. Die isolierte Vagusreizung von der Medulla oblongata her ist nach Cushny immer wirksam. Der Vagus ist also nicht gelähmt, sondern der Sympathikus übererregbar geworden. Das Azetylcholin ist zwar nicht imstande, aus Vagusfröschen Sympathikusfrösche zu machen, jedoch setzt es die Wirksamkeit der Vagusstammreizung herab. Das Chloralhydrat macht weder aus Vagusfröschen Sympathikusfrösche, noch auch aus Sympathikus- Vagusfrösche. Bei ersteren ist die Vagusstammreizung noch unmittelbar vor dem Stillstand von Akzeleration gefolgt. Eine Übererregbarkeit des Akzelerans jedoch hat sich bei diesen Versuchen nicht nachweisen lassen.

Kaliumsalze und Hypophysenextrakt verstärken den Vaguseffekt bei Vagusfröschen. Sympathikusfrösche verändern sie derart, daß nunmehr die Stammreizung Stillstand erzeugt, dem aber Akzeleration nachfolgt. Sie machen also den Vagus übererregbar, ohne den Sympathikus zu beinflussen. Ergotamin wirkt an Sympathikusfröschen so wie Coffein, indem die Vagusstammreizung keine Akzeleration hervorruft aber nur ausnahmsweise Stillstand erzeugt. Ergotamin setzt, wie Coffein, die Erregbarkeit des Sympathikus herab.

Zusammenfassend kann also gesagt werden:

Muskarin und Pilokarpin erregen die Vagusenden und machen die Sympathikusenden übererregbar.

Physostigmin macht den Vagus und noch mehr den Sympathikus übererregbar.

Azetylcholin erregt die Vagusendigungen und macht dabei den Sympathikus nur wenig übererregbar.

Chloralhydrat erregt bei Vagusfröschen den Vagus und macht bei beiderlei Fröschen den Sympathikus in einem bestimmten Stadium der Wirkung übererregbar.

Hypophysenextrakt und Kaliumsalze machen isoliert den Vagus übererregbar, ohne den Sympathikus zu beeinflussen.

Coffein und Ergotamin machen den Sympathikus minder erregbar, ohne den Vagus zu beeinflussen.

Kalziumsalze, Thyroideaextrakt, Kokain machen den Sympathikus übererregbar, ohne den Vagus zu beeinflussen.

Digitalisstoffe machen das Herz sowohl für den Vagus als auch für den Sympathikus übererregbar.

Kampfer lähmt wie Atropin die Vagusendigungen.

Der Vagus ist während der Adrenalinwirkung unerregbar. Es handelt sich aber hier um keine Vaguslähmung, da Adrenalin im Azetylcholinstillstand mit Atropin und Kampfer nicht konkurrieren kann, sondern es dürfte sich um die kombinierte Erregung der Reizbildung und der Akzeleransenden handeln. Coffein und Adrenalin erregen die Reizbildung, welche bei Chloralhydrat von vornherein unmittelbar beeinträchtigt wird.

Die antagonistische Wirksamkeit von Kalziumsalzen, Physostigmin und Pilokarpin wird, da eine unmittelbare Wirkung dieser Stoffe auf die Reizbildung und auf die Inotropie nicht nachgewiesen werden kann, auf eine Steigerung der Bathmotropie zurückgeführt.

Die Versuche haben sich hauptsächlich mit dem in der Literatur teilweise schon niedergelegten Phänomen der Wiederingangsetzung einer gehemmten Herztätigkeit durch Akzeleransreizung beschäftigt. Dabei ergab sich naturgemäß die Frage, ob die Wirkungsweise der bekannten antagonistischen Gifte etwas mit dem Sympathikus zu tun habe. Deshalb wurden die toxischen Antagonisten einerseits auf ihren Geltungsbereich innerhalb der erwähnten Herzstillstände hin untersucht und andererseits ihre Beziehungen zu Sympathikus und X, soweit tunlich, ermittelt. — Es handelt sich also nicht um eine systematische Analyse der Herzwirkung der zahlreichen hier besprochenen Stoffe. Immerhin hat sich aber einiges ergeben, was für die Beurteilung des Wirkungswesens einiger dieser Stoffe herangezogen werden kann.

Die Möglichkeit der zeitweisen Aufhebung eines durch elektrische Vagusreizung bewirkten Herzstillstandes durch Reizung des Vago-Akzeleransstammes der anderen Seite konnte die Vermutung nahelegen, daß der Zustand der X-Erregung als solcher das Herz für die Akzeleransreizung empfindlicher mache und daß die gefundene Übererregbarkeit des Akzelerans nicht eine direkte Wirkung der parasympathischen Gifte auf die Sympathikusenden im Herzen sei. Mit Rücksicht auf die gleichartige Wirkung des Physostigmins, welches k e i n e Vaguserregung setzt, ist diese Auffassung abzulehnen. — Die Versuche machen wahrscheinlich, daß dem Sympathikus eine topische Überwertigkeit gegenüber dem Vagus nicht nur hinsichtlich der Verbreitung über die einzelnen Herzabschnitte, sondern auch innerhalb desselben Herzabschnittes zukommt, d. h. daß er am Erfolgsorgan weiter in der Peripherie angreift als der Vagus.

Aus den weiteren Versuchsergebnissen lassen sich folgende drei Schlüsse allgemeiner Natur ziehen:

1. Die vier Herzqualitäten sind einer isolierten pharmakologischen Beeinflußbarkeit und zwar sowohl einer direkten als einer durch die Beeinflussung der ihnen zugehörigen Vagus- und Sympathikusendigungen bewirkten zugänglich. Anatomische Substrate für Reizbildung-Leitung-Anspruchsfähigkeit und Inotropie sind für jeden einzelnen Herzabschnitt zu fordern und das direkte vom indirekten Erfolgsorgan zu unterscheiden. Diese schematisch vorgestellten Substrate der fünf Herzabschnitte sind

untereinander durch das anatomisch darstellbare Leitungssystem verbunden, welches als den gleichen pharmakologischen Reaktionen unterworfen angesehen wird wie Reizleitung im einzelnen Herzabschnitt.

Die Beeinflussung der vier Herzqualitäten durch einige Gifte erfolgt nicht immer einsinnig mit Bezug auf den Endeffekt für die Tätigkeit des Gesamtorgans. So erregt Coffein die Reizbildung direkt, macht aber die sie in der Norm steigernden Sympathikusenden minder erregbar. Umgekehrt hemmt Chloral die Reizbildung unmittelbar und steigert die Erregbarkeit der Akzeleransenden.

2. Die antagonistische Wirkung gewisser Stoffe und ihre Eigentümlichkeit kommt häufig auf Grundlage von Teilwirkungen des herzhemmenden Giftes zustande (Aufhebung des Muskarinstillstandes des Herzens durch Digitalisstoffe auf der Grundlage der durch Muskarin gesteigerten Sympathikuserregbarkeit. — Unterwertigkeit des Adrenalins als Antagonist des Azetylcholinstillstandes auf Grund der durch Adrenalin bedingten Erregbarkeitssteigerung des Vagus).

3. Prinzipiell scheinen den Sympathikusgiften vagale und den Parasympathikusgiften sympathische Teilwirkungen zuzukommen, was die im allgemeinen Geltung behaltende Auffassung von der getrennten pharmakologischen Beeinflußbarkeit der beiden Teile des vegetativen Nervensystems dahin einzuschränken zwingt, daß es sich hier, wie auch in anderen Teilen des Nervensystems, nur um verschiedene Grade der Empfindlichkeit gegenüber den beiden Giftgruppen handelt. — Der Enderfolg einer am vegetativen Nervensystem angreifenden Wirkung auf das Organ wird dann von dem physiologisch gegebenen oder pathologisch veränderten Erregbarkeitsverhältnis der beiden antagonistischen Systeme bestimmt werden, mit welcher Auffassung gewisse bisher als Ausnahme von der allgemeinen Regel angesehene Wirkungen wenigstens die Grundsätzlichkeit ihrer Ausnahmsstellung einbüßen (schweißtreibende Wirkung der Parasympathikuserreger).

Handovsky (Göttingen): Über Anionenwirkung und Strophanthinwirkung.

Froschherzen (Temporarien, Sommerfrösche) werden unter genauer Kontrolle von Anfangs- und Enddruck in situ durchströmt und dabei Schlagvolumen, Sekundenvolumen und Pulsfrequenz bestimmt. Als Durchströmungsflüssigkeiten wurden die gewöhnliche Ringersche Lösung (0,6 % NaCl, 0,02 % KCl, 0,02 % CaCl, 0,01 % $NaHCO_3$), bzw. solche verwendet, in denen das NaCl durch äquivalente Lösungen von NaSCN bzw. NaJ, NaBr, Na_2SO_4 ersetzt worden war. Man muß diese Anionen in bezug auf ihre Herzwirkung in drei Gruppen teilen: 1. Die SCN, J-Gruppe: Zunahme von Schlag- und Sekundenvolum, Gleichbleiben oder Zunahme der absoluten Herzkraft, Neigung zur Überdehnung (bes. SCN), latente Tonisierung des Muskels, vielleicht auch der Reizerzeugung. 2. Das normale Cl. 3. SO_4: Abnahme des Pulsvolums, der Pulsfrequenz, der absoluten Herzkraft, Notwendigkeit viel größerer Anfangsspannung, wahrscheinlich mitbedingt durch eine Lähmung der Reizerzeugung. Weitere Versuche galten der Bedeutung der durch Anionen, Kationen und Anelektrolyte bedingten veränderten Arbeitsfähigkeit des Herzens für die Strophanthinwirkung (Strophanthin 1 : 2 Millionen). Es konnten hierbei vier Typen



unterschieden werden: 1. Kurzdauernde Zunahme des Pulsvolums, Abnahme der Pulsfrebuenz. Abnahme des Pulsvolums, Stillstand: gewöhnlicher Ringer und SO_4-Ringer. 2. Kurzdauernde Zunahme des Pulsvolums, Abnahme des Pulsvolums, Gleichbleiben der Pulsfrequenz, Beschleunigung der toxischen Wirkung: J-, SCN-Ringer. 3. Langdauernde Zunahme des Pulsvolums, zunehmende Abnahme der Pulsfrequenz, Verzögerung der toxischen Wirkung: kleine Traubenzuckerkonzentrationen (1 ‰, 1 % wirkt schädigend), Kalziumüberschuß (0,04 %). 4. Langdauernde Zunahme des Pulsvolums, Gleichbleiben der Pulsfrequenz, Verzögerung der toxischen Wirkung: Verminderung des Kalziumgehaltes (0,005 %). Schlußfolgerungen: a) therapeutische: Experimentelle Stütze des therapeutischen Erfolgs der Traubenzucker-Strophanthininjektionen (E. Meyer). b) theoretische: 1. Der kolloidchemischen Mittelstellung des Cl entspricht eine physiologische für das Froschherz, d. h. das Cl hat Anteil an der Erhaltung der Akkomodationsbreite des Herzens. 2. Die Gültigkeit der Hofmeisterschen Ionenreihen für einzelne Teilvorgänge der Herztätigkeit bestätigt die Ergebnisse Pietrkowskis, daß die Tonisierung des Herzmuskels mit einer Steigerung seines Wassergehaltes einhergeht; sie erweitert diese Befunde dahin, daß wir sagen können, daß es sich hierbei um eine Quellung handelt und daß somit die gesteigerte Leistungsfähigkeit und wahrscheinlich Tonisierung der Reizerzeugung (bzw. -leitung) mit einer erhöhten Quellung einhergeht; für die Art der Wirkung des Strophanthins ist der Zustand beider wichtig. (Erscheint im Arch. f. exp. Path. u. Pharm.)

Mosler und Joachimoglu (Berlin): Elektrographische Studien am Froschherzen nach Kampferapplikation.

Vortragende bestätigten elektrographisch die bereits früher von Joachimoglu auf andere Weise gefundene Tatsache der gleichen Wirkung der drei Kampferisomeren auf den Herzmuskel. Bei der benutzten Versuchsanordnung wurde Elektrogramm und Tonogramm gleichzeitig auf einen Filmstreifen registriert. Das Tonogramm, indem sich die Systolen des Vorhofs und Ventrikel markierten, wurde durch Verbindung der in den Ventrikel eingeführten Glaskanüle (Versuchsanordnung nach Straub) mit einer Mareyschen Kapsel erzielt. Die Ausschläge der Mareyschen Kapsel wurden einem Spiegelchen mitgeteilt, dessen Bewegungen in dieselbe Ebene wie die elektrographischen Ausschläge gebracht wurden. Durch diese Versuchsanordnung gelang es, Aufschlüsse über die Zacken des Elektrogramms, speziell über die T-Schwankung und über die Strecken zu erhalten. Es ergab sich, daß bei hohen Kampferkonzentrationen (1:600, 1:800), die Ventrikelstillstand hervorrufen, die elektrische Erregung ebenfalls aufhört. Es finden sich in diesem Stadium lediglich P-Zacke und Vorhofstonogramm. Erholt sich das Herz aus dem Stillstand, so tritt R-Zacke gemeinsam mit Ventrikeltonogramm wieder auf. Im einzelnen wird noch eingehend die Umwandlung eines positiven R in ein abwärts dirigiertes R analysiert. Auch konnten bei dieser Versuchsanordnung interessante neue Tatsachen über den Erregungsablauf des isolierten Froschherzens gefunden werden. Eine eingehende Publikation erfolgt demnächst im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Boeminghaus, H. (Halle a. S.): Pharmakologische Untersuchungen über die periphere Innervation der Blase.

B. hat zur Klärung der pheripheren Innervierung der Harnblase Untersuchungen am isolierten überlebenden Organ angestellt. Die Prüfung der ganzen Blase wurde abgelehnt, da der Effekt der Nervenreizung am ganzen Organ offensichtlich sein mag, die Analyse der Wirkung infolge der teils sich summierenden, teils sich kompensierenden Einzelvorgänge zweifelhaft bleiben muß. Es wurde daher die Blase in Streifen zerlegt (insgesamt wurden so über 130 Präparate von 36 Hundeblasen untersucht) und diese nach dem Vorgehen von Magnus auf ihr Verhalten dem Pilokarpin, Adrenalin und Atropin gegenüber geprüft. Dabei ergab sich, daß Streifen, die vom Detrusor bis zum Blasenausgang reichen, sowohl auf Adrenalin, wie auf Pilokarpin mit einer Kontraktion reagierten. Die Adrenalinzacke war stets bedeutend kleiner als die Pilokarpinzacke. Durch Querteilung dieser Streifen ergab sich, daß die oberen Dreiviertel nur auf Pilokarpin ansprachen, während das untere Viertel, das dem Blasenboden entspricht, weiterhin auf Pilokarpin und Adrenalin eine Kontraktion zeigte. In den oberen Dreiviertel des Detrusor war Adrenalin, ohne Wirkung auf die Tonuslage; es trat weder eine Erschlaffung, noch eine Kontraktion in Erscheinung. Dagegen wurde der Rhythmus vermindert, bei starken Dosen völlig gehemmt. Bei hundertfach stärkerer Dosis als die sonst wirksame wurde zweimal mit dem Aufhören des Rhythmus auch eine ganz geringe Tonusverminderung beobachtet, woraus nicht auf die Existenz von Hemmungsfasern geschlossen wurde, da der Detrusor schon an und für sich erhebliche Tonusschwankungen aufweist. Bei diesen Versuchen am Detrusor war es gleichgültig, ob man Längs- oder Zirkulärstreifen wählte. Das Trigenum erwies sich als rein sympathisch versorgt. Am Sphinkter wurden in gleicher Weise Längs- und Zirkulärstreifen untersucht; beide Muskelgruppen zeigen auf Adrenalin eine kräftige Kontraktion, Pilokarpin ruft weder eine Kontraktion noch eine Erschlaffung hervor, auch nicht an dem durch Adrenalin tonisierten Präparat. Bei der Wichtigkeit der Frage, ob der Sphinkter durch das parasympathische wirksame Pilokarpin zur Erschlaffung gebracht werde, wurde noch folgender Versuch wiederholt angestellt:

Der Detrusor wurde in Höhe der Ureterenostien abgetragen, der Blasenboden mit einem Stück der Urethra in einen gläsernen Dreifuß gesetzt und das Ganze in temperierte Ringerlösung gebracht. Dann wurde vorsichtig bis zur Grenze der Verschlußfähigkeit des Sphinkters Quecksilber vor den Blasenausgang gebracht und nach einiger Zeit Pilokarpin dem Bade zugesetzt. In keinem Fall fiel das Quecksilber durch.

Interessant ist auch das Verhalten des Atropins an der Blase. Am parasympathisch innervierten Detrusor verhinderte es die Tonussteigerung durch Pilokarpin und verringerte auch, wie erwartet, die durch Pilokarpin bereits stattgefundene Tonuserhöhung; am Sphinkter konnte es die Tonuserhöhung durch Adrenalin nicht verhindern, setzte aber ebenfalls regelmäßig den durch Adrenalin erhöhten Tonus deutlich herab. Dies Verhalten des Atropin gegenüber dem Adrenalin erinnert an ähnliche Verhältnisse am Läwen-Trendelenburg-Froschpräparat, wie es Hildebrandt am Heidelberger Pharmakologischen Institut beobachten konnte.

Da aus diesen bisherigen Versuchen die Existenz von eigenen Hemmungsnerven sowohl für den Sphinkter, als auch für den Detrusor der Hundeblase nicht hervorging, andererseits aber an der Blase Erschlaffungsvorgänge sowohl bei der physiologischen Füllung als bei der Miktion zweifellos vorhanden sind, so war es nur noch möglich, daß diese Erschlaffungsvorgänge in Form einer Tonusverminderung reflektorisch ausgelöst werden. Ob das Enteriksystem der Blase dafür in Frage kommt, sollte durch folgende Versuche geklärt werden. Zusammenhängende Streifen von Detrusor und Sphinkter von 1 cm Breite wurden so aufgehängt, daß der eine Teil des Präparates den rein parasympathischen, der andere den rein sympathischen Teil der Muskulatur, versehen mit Schreibhebeln, darstellte. Auch bei diesen zusammenhängenden Streifen wurde auf den Zusatz von Pilokarpin und Adrenalin keine Erschlaffung an den antagonistisch innervierten Muskelstreifen beobachtet.

Des weiteren wurden Versuche an der ganzen isolierten Blase angestellt, wobei durch die beiden Ureteren Glaskanülen in die Blase eingeführt waren, von denen die eine mit einer Druckflasche, die andere mit einem Manometer verbunden war. Zuerst wurde der vorhandene Öffnungs- und Schließungsdruck bestimmt und dann seine Veränderung auf Pilokarpin und Adrenalinzusatz beobachtet. Adrenalin verstärkte den Sphinkterverschluß, Pilokarpin rief eine Druckerhöhung hervor, ohne daß aber der Sphinkter bei einem niedrigen Öffnungs- und Schließungsdruck insuffizient wurde. Ein der Miktion ähnlicher Vorgang wurde bei diesen Versuchen an der ganzen Blase nie beobachtet. Infolgedessen befinden sich die Erschlaffungsvorgänge und die Miktion regulierenden Zentren nicht innerhalb der Blase, sondern müssen, da auch das Rückenmark bekanntlich für die automatische Miktion entbehrlich ist, in den extra-vesikalen, vegetativen Ganglien gesucht werden.

Weitere Versuche zeigten, daß die Blase des Menschen und die des Meerschweinchens sich ebenso wie die Hundeblase verhielten. An der isolierten Blase der Katze dagegen rief Adrenalin am Detrusorstreifen stets eine kräftige Erschlaffung hervor.

Demonstration von Kurven.

Wilhelm Wiechowski und Hede Halphen (Prag): Über Mutterkorn. (Zweite vorläufige Mitteilung[1].)

I.

1. Da sich entgegen der im Vorjahre in Freiburg[1]) ausgesprochenen Vermutung im weiteren Verlauf der Untersuchungen ergeben hat, daß die Folinsche Reaktion, welche den Mutterkornextrakten eigen ist, nicht durch die wirksamen Bestandteile hervorgerufen wird, wurde die Aufteilung der Droge unter Leitung des physiologischen Experimentes am überlebenden Meerschweinchenuterus vorgenommen. (Siehe Hede Halphen, Über Mutterkornpräparate, Klin. Wochenschrift 1922, 1149.) Durch eingehende Untersuchungen konnten die l. c. hervorgehobenen Mängel der biologischen

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 92, Hft. 1/3. Verhandlg. d. dtsch. pharm. Ges. S. 10.

Methode soweit ausgeschaltet werden, daß brauchbare Resultate bei der Prüfung der Wirksamkeit der einzelnen Fraktionen erhalten wurden.

2. Die gesamte Uteruswirksamkeit der Droge geht in den Kaltwasserextrakt ein; nachfolgende Extraktion mit Alkohol ergibt nichts Wirksames mehr. Behandlung der Droge mit Säuren bietet keinen Vorteil. — In Alkohol selbst geht um so weniger über, je stärker er ist, von 50% bis weniger als 30% der Gesamtwirksamkeit. Durch Fällung der wässerigen Extrakte mit Alkohol hat man dementsprechend große Verluste. Mit den Bleiazetaten läßt sich der Wasserauszug ohne Wirksamkeitsabnahme reinigen und auf diese Weise behandelt, nun ohne Wirksamkeitsverlust mit Alkohol fällen. Dieses Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß die wirksamen Substanzen mit mehrbasischen Säuren (in der Droge ist viel Phosphorsäure vorhanden) in Alkohol unlösliche Salze bilden. Werden diese Säuren durch Blei entfernt bzw. durch Essigsäure ersetzt, so ist alles Wirksame in Alkohol löslich. Derartig gereinigte Extrakte bildeten das Ausgangsmaterial für die Fraktionierung. Sie, sowie alle anderen Extrakte und Fraktionen der Droge behalten ihre Wirkung dauernd nur bei sauerer Reaktion. Alkali, namentlich in der Wärme, macht sie schnell unwirksam. Aber auch Kochen bei neutraler und stark mineralsaurer Reaktion setzt die Wirksamkeit herab. Doch ist eine Dampfsterilisation bei schwach sauerer Reaktion ohne Wirksamkeitseinbuße möglich.

3. Bei alkalischer Reaktion läßt sich durch Ausschütteln mit Äther nur ein kleiner Teil der Wirksamkeit, zwischen 10—20% gewinnen. Diese Fraktion enthält das Ergotinin (Kornutin), das Ergotoxin und das mit ihm verwandte oder identische Ergotamin. Diese Alkaloide sind daher nur für einen kleinen Teil der Drogenwirksamkeit verantwortlich. Ebenso geht in den sauren Ätherextrakt etwas, wenn auch nur wenig, von der Uterusaktivität ein. Es ist daher nicht unmöglich, daß wie schon von früheren Untersuchern vermutet, ein kleiner Teil der, wenigstens am überlebenden Meerschweinchenuterus, wirksamen Mutterkornbestandteile saure Eigenschaften hat.

4. Der erwähnte, in Alkohol glatt lösliche, die gesamte Wirksamkeit enthaltende Drogenauszug läßt sich in wässeriger Lösung durch Phosphorwolframsäure und in alkoholischer durch Weinsäure in je zwei Fraktionen teilen. In alkoholischer Lösung wird durch Weinsäure ein mächtiger Niederschlag erzeugt, welcher neben den Tartraten von Kalium und Natrium rund 90% der Gesamtwirksamkeit der Droge enthält; 10% finden sich im Filtrat. Durch Phosphorwolframsäure in wässeriger Lösung werden ebenfalls 90% der Aktivstoffe niedergeschlagen. Durch Kombination beider Verfahren gelingt es, 90% der wirksamen Bestandteile, frei von Kalium und Natrium, als weinsaure Salze in Form eines weißen Pulvers zu gewinnen. (Demonstration.) Die in alkoholischer Lösung niedergeschlagenen Tartrate werden in Wasser gelöst, wobei das Kaliumtartrat zurückbleibt; das Filtrat wird mit Phosphorwolframsäure gefällt. Mit dem Filtrat dieser Fällung werden Natrium, eventuell Kalzium und Magnesiumsalze entfernt. Der PWS-Niederschlag in der Kälte mit Bleizucker zerlegt, ergibt die Azetate der wirksamen Bestandteile, welche nach dem Lösen in Alkohol durch Weinsäure neuerlich niedergeschlagen werden.



Während die typischen Alkaloide in Alkohol leicht lösliche Tartrate bilden, liegen hier basische Stoffe vor, deren weinsaure Salze in Alkohol unlöslich sind. Wie die Weinsäure verhält sich auch die Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure und Oxalsäure, welche alle in alkoholischen Extrakten wirksame Niederschläge erzeugen. Von leichter zugänglichen Basen sind Histamin, Tyramin, Kadaverin, Putrescin, Azetylcholin und Adrenalin auf ihre Fällbarkeit mit Weinsäure in alkoholischer Lösung geprüft worden. Bis auf Adrenalin und Azetylcholin werden die genannten Basen unter diesen Umständen niedergeschlagen. Auch Kreatinin wird gefällt. Es scheint also eine verbreitete Eigenschaft einer bestimmten Gruppe basischer Stoffe vorzuliegen.

5. Nachdem die 90% der Wirksamkeit enthaltende Weinsäurefällung der alkoholischen Extraktlösung durch Aufnehmen in Wasser von Kaliumsalzen befreit ist, kann man durch Eintragen fester Pikrinsäure, welche sich in der Flüssigkeit unter sofortiger Niederschlagsbildung auflöst, etwa die Hälfte der Wirksamkeit in Form unlöslicher Pikrate gewinnen. Diese lösen sich in der Wärme und beim Erkalten krystallisiert ein Produkt aus, welches in Mengen von 1 mg ungefähr so wirkt wie 70 mg Droge. (Demonstration.) Es besteht zu rund 80% aus Pikrinsäure. Im Filtrat läßt sich beim Einengen kein wirksames Pikrat mehr gewinnen, es kristallisiert schließlich unwirksames Natriumpikrat aus und der Rest der Wirksamkeit findet sich in dessen Mutterlauge. Daher sind mindestens zwei verschiedene Substanzgruppen vorhanden, von denen nur die eine wasserunlösliche Pikrate liefert.

6. Die Gesamtwirksamkeit des Mutterkorns läßt sich demnach folgendermaßen fraktionieren: Durch Weinsäure in alkoholischer oder PWS in wässeriger Lösung werden 90% der Aktivstoffe gewonnen. Die in beiden Filtraten zurückbleibende Wirksamkeit scheint denselben sauren, teilweise in Äther löslichen Stoffen zuzukommen. Von den durch Weinsäure und PWS niedergeschlagenen basischen Substanzen ist ein kleiner Teil, etwa $^1/_5$ der Wirksamkeit bei alkalischer Reaktion mit Äther ausziehbar, andererseits etwa die Hälfte mit Pikrinsäure fällbar.

II.

1. Wie bereits im Vorjahre mitgeteilt, geht mit Wasser aufgeschwemmtes Sekalepulver bei Zimmer- und Brutschranktemperatur unter lebhafter Gasbildung, Säuerung und starker Bakterienbildung in Gärung über, wobei reichlich Leucin entsteht und die geringe Menge des vorhandenen Eiweißes und der Zucker verschwinden. Mit dieser Gärung ist eine erhebliche Wirksamkeitssteigerung verknüpft, welche je nach den eingehaltenen Bedingungen das 3—10fache der Wirksamkeit des mit Chloroformwasser hergestellten unvergorenen Extraktes ausmachen kann.

2. Die Fraktionierung der aus gegorenem Sekale gewonnenen Extrakte hat in allen Punkten das gleiche Ergebnis geliefert wie die ungegorener Auszüge. Auch hier sind ungefähr 20% bei alkalischer Reaktion mit Äther ausschüttelbar und 90% in alkoholischer Lösung durch Weinsäure, in wässeriger durch PWS niederzuschlagen. In gleicher Weise erhält man durch Pikrinsäurefällung 50% der Wirksamkeit. Die Verteilung der Aktivstoffe auf die einzelnen Fraktionen ist daher dieselbe in vergorener und

unvergorener Droge. Durch die Vergärung erfahren alle Fraktionen eine gleichmäßige Vermehrung: die ätherlösliche Substanz, die Pikrinsäure — Weinsäure — und PWS fällbaren aber auch die nicht fällbaren Anteile. Das spricht dafür, daß durch die Vergärung die bereits vorgebildeten Substanzen in weiterer vermehrter Menge entstehen und daß daher auch die native Wirksamkeit des Mutterkorns durch Stoffe bedingt ist, welche Produkte bakterieller, schon in der frischen Droge beginnender Zersetzung des Myzels sind. Besonders überzeugend ist in dieser Beziehung, daß die aus gegorener und unvergorener Droge gewonnenen Tartrate in gleichen Gewichtsmengen gleich starke Wirkung auf den überlebenden Meerschweinchenuterus ausüben, in gleicher Stärke die Diazoreaktion nach Pauly geben, sowie, daß in der unvergorenen Droge bereits Leucin vorhanden ist, welches bei der Gärung erheblich zunimmt. Es entstehen aber bei der Gärung auch unwirksame Stoffe, welche zum Teil in die Pikrinsäurefraktion eingehen und bewirken, daß die Gewichtseinheit der Pikrate, welche aus gegorenem Mutterkorn gewonnen werden, physiologisch weniger wirksam ist, als die der aus ungegorenem Mutterkorn gewonnenen.

III.

Diese bakterielle Entstehung uteruswirksamer Substanzen scheint nicht auf das Sklerotium von Claviceps purpurea beschränkt zu sein. Auch Hutpilze (untersucht wurden bisher zehn Spezies) gehen nach Zerkleinerung im Fleischwolf in saure Gärung über. Bei allen bisher daraufhin untersuchten (Boletus edulis, Amanita Pantherina, Paxillus involutus, Lactaria vellerea) ist die Gärmaische am überlebenden Meerschweinchenuterus stark wirksam. An Bol. ed. wurde festgestellt, daß schon vor der Gärung Wirksamkeit, wenn auch in geringem Maße, vorhanden ist, welche nach zweitägiger Gärung auf das zehnfache und nach viertägiger auf das hundertfache des ursprünglichen Betrages ansteigt. Durch eine analoge Untersuchung wie bei Sekale wird festzustellen sein, ob ähnliche oder identische Stoffe wie dort vorliegen bzw. entstehen.

IV.

Über die Beziehung der gewonnenen Sekalefraktionen zu den bisher aus der Droge rein dargestellten uteruswirksamen Substanzen kann folgendes gesagt werden: Histamin und Tyramin sind sowohl durch Weinsäure in alkoholischer Lösung als auch durch PWS in wässeriger (das Tyramin allerdings nur bei starker Konzentration) fällbar. Beide liefern auch Pikrate, doch stimmen deren Zersetzungspunkte mit denen der oben erwähnten Sekalepikrate nicht überein. Diese zersetzen sich zwischen 210° bis 220° das Pikrat des Histamins, welches hier wegen seiner überaus starken Wirksamkeit auf den überlebenden Uterus insbesondere in Betracht kommt, bei 239°. Auch sind die, wie oben angegeben dargestellten Pikrate, welche bei der ungemeinen Schwerlöslichkeit des Histaminpikrates das Histamin enthalten müßten, viel weniger wirksam als dieses. Die Diazoreaktion nach Pauly ist in der von Pikrinsäure befreiten Lösung nur angedeutet, während sie mit Histamin sehr stark ausfällt. Die rein dargestellten Tartrate geben keine Million Reaktion, können also nicht

in Betracht kommende Mengen von Tyramin enthalten. Die vieldeutige Diazoreaktion ist zwar schwach positiv, doch nur in einer Stärke, welche verglichen mit der einer eingewogenen Lösung von Histaminchlorhydrat auf einen Gehalt von 2 % Histamin schließen ließe, während der physiologische Vergleich der Tartrate nur einem Gehalt von 0,2 % Histamin entspricht. Kolorimetrisch haben sich dabei die Tartrate aus vergorener und unvergorener Droge quantitativ gleich verhalten. Es erscheint daher höchst unwahrscheinlich, daß Histamin und Tyramin einen erheblichen Teil der Uteruswirksamkeit ausmachen. Ergotoxin und Ergotamin lassen sich bei alkalischer Reaktion mit Äther ausziehen. Da diese Fraktion aber nur etwa $^1/_5$ der Gesamtwirksamkeit enthält, kommen diese Basen für die Uteruswirkung des Sekale nur wenig in Betracht. Wie sich Ergotoxin und Ergotamin gegenüber alkoholischer Weinsäure und PWS verhalten, wurde nicht endgültig festgestellt, da Untersuchungsmaterial nicht beschafft werden konnte. Die allein zur Verfügung stehende Gynergenlösung gibt mit PWS einen unbedeutenden Niederschlag und in die durch Weinsäure in alkoholischer Lösung erzeugte, zum größten Teil aus, von dem vorhandenen NaCl stammenden, Natriumtartrat bestehende Weinsäurefällung, geht nur ein Teil der Wirksamkeit ein. Das Azetylcholin fällt nicht mit alkoholischer Weinsäure, dürfte daher nicht in der wirksamen Fraktion enthalten sein. Es kann also geschlossen werden, daß weder da Histamin, noch Tyramin, aber auch nicht das Ergotamin und Azetylcholin die Hauptträger der Sekalewirkung sind. Von Ergotamin wird geradezu angegeben, daß es nicht aus allen Drogen erhalten werden kann, während doch alle Drogen stark, wenn auch verschieden stark wirken (siehe H. Halphen, a. a. O.) und die erwähnten wirksamen Fraktionen geben.

Die für die Wirkung hauptsächlich in Betracht kommenden Bestandteile sind jedenfalls noch nicht dargestellt. Es dürfte sich nach den vorliegenden Untersuchungen um mehrere Stoffe handeln. Von denen sind die einen mit PWS und Weinsäure fällbar, die anderen nicht; von den ersteren läßt sich nur ein Teil mit Pikrinsäure niederschlagen. Also sind mindestens drei Gruppen von Substanzen vorhanden, zu denen möglicherweise noch als vierte das bei alkalischer Reaktion mit Äther Ausziehbare kommt. Diese Substanzen scheinen zum Teil wenigstens am überlebenden Meerschweinchenuterus synergetisch zu wirken. Es liegt also vielleicht ein ähnliches pharmakologisches Problem wie das des Opiums vor.

Ob das Gleiche für die therapeutische Wirksamkeit gilt, wird allerdings erst die klinische Erfahrung lehren.

V.

Die Auffassung Tschirchs, daß die Sekaledroge einer ständigen Umwandlung unter anfänglicher Wirksamkeitssteigerung und späterer Abnahme unterliegt, findet in den angeführten Versuchen keine Stütze. Die für diese Auffassung offenbar maßgebende Mitteilung von Guggisberg und Bigler konnte nicht eingesehen werden. Sekaleextrakte sind, wie aus den mitgeteilten Experimenten hervorgeht, bei saurer Reaktion weitgehend haltbar und wenn nach der vorstehend begründeten Meinung schon die in der frischen Droge enthaltenen wirksamen Stoffe Produkte von Bakterientätigkeit sind, deren Fortschreiten sie nicht weiter verändert, vielmehr

in erhöhtem Maße entstehen läßt, so kann, vorausgesetzt, daß nicht andere Keime das von den bodenständigen begonnene Werk zerstören, also drogenfremde Zersetzung hinzukommt, was natürlich im einzelnen Falle nicht immer ausgeschlossen werden kann, von einem der Droge sozusagen eigentümlichen Abbau primärer Anfangsbasen (Ergotamin) über stärker wirkende Zwischenbasen (Histamin, Tyramin) zu wirkungslosen Endbasen (Putrescin, Kadaverin, Methylamin), nicht die Rede sein.

E. Lenz (Bern): Zur Physiologie und Pharmakologie der Kolonperistaltik (nach kombinierten Bauchfenster- und Röntgenuntersuchungen am Katzenkolon).

a) Der Wirkungsmechanismus der Anthrachinonabführmittel[1]).

I. Es wurde das Bauchfensterverfahren von Katsch und Borchers von dem Vortragenden für das Katzenkolon technisch ausgearbeitet, da hier die graphischen Methoden, ähnlich wie auch beim Studium der Geburtsperistaltik des Uterus, versagten. Das Dickdarmbauchfenster der Katze erwies sich nun als eine recht fruchtbare Methode für die genauere Analyse der Peristaltikwirkungen der Abführmittel, speziell der Anthrachinone.

Operationsverfahren: Da das Katzenkolon normaliter hinten an der Wirbelsäule und von einem dicken Konvolut von Dünndarmschlingen verdeckt liegt, so mußte es für die Zwecke der Bauchfensterbeobachtung für die Dauer vor den Dünndarm operativ verlagert werden, was ohne Hemmung der Peristaltik gelang. (Röntgenkontrollen.)

Bei derartig operierten Katzen wurde neben dem Kolon auch die Magen- und Dünndarmperistaltik mit im Fenster sichtbar, was sich als wichtig erwies, da die Peristaltik der verschiedenen Verdauungsabschnitte enge reflektorische Beziehungen hat. Solche Katzen mit Dickdarmbauchfenster konnten wochenlang am Leben erhalten und so kontinuierlich am selben Tier die Kolonperistaltik unter normalen Verhältnissen mit derjenigen unter Abführmitteleinfluß genau verglichen werden. Die Tiere bekamen das Abführmittel innig vermischt mit einem Kontrastbrei (Citobarium oder Wismut), so daß in regelmäßigen Abständen auch die Inhaltsverschiebungen röntgenologisch verfolgt werden konnten.

Alle typischen peristaltischen Vorgänge am Kolon wurden in den einzelnen Entwicklungsphasen direkt am Fenster exakt nachgepaust.

Demonstration von Diapositiven derartiger Bauchfensterpausen, welche die charakteristischen Peristaltikbilder illustrieren, die von den einzelnen Anthrachinonabführmitteln am Katzenkolon erzeugt werden.

(Senna, Frangulaemodin, Anthrapurpurin, sowie Normalbilder.)

Folgende Vorgänge werden an Hand der Bilder näher illustriert:

1. Anregung der Kolonperistaltik durch den gastro- und enterokolischen Reflex.

2. Abführperistaltik unter Senna: a) Auftreten rasch anterograd wandernder Schnürringe, b) große zylindroide Peristaltikwellen.

---

1) Der Kürze der Zeit wegen beschränkte sich der Vortrag auf a) Wirkungsmechanismus der Antrachinonabführmittel.

a) und b) treten bald nach dem Kontakt von Sennainfus und Kolonschleimhaut auf. c) Defäkationsperistaltik, diese tritt etwa eine Stunde nach der Ankunft von Senna im Kolon auf, dabei Verlagerung der reflexogenen Zonen für den Stuhlreflex ins proximale Kolon.

d) Die Antiperistaltik erscheint unter Senna gehemmt, ist aber nicht völlig aufgehoben.

3. Abführperistaltik von Aglykonen (Frangulaemodin und Anthrapurpurin). Die Antiperistaltik wird durch diese Aglykone gesteigert, ähnliches hat Magnus röntgenologisch beim Kalomel beobachtet. Entscheidend für den Eintritt einer Abführwirkung ist auch hier das Auftreten von großen Vorwärtsbewegungen im Kolon. (Zylindroide Peristaltik und propulsorische Schnürringe.) In der Norm ist solche Vorwärtsperistaltik sehr selten zu beobachten, an Katzen mit festem Stuhl. Die normale Kolonmotilität wird beherrscht von retinierenden Mechanismen, speziell tonischen, stabilen Schnürringen und Antiperistaltik.

II. Wo greift diese peristaltikerregende Wirkung der Anthrachinone im Kolon an?

Antwort: An der Schleimhaut, die Anthrachinone imbibieren vom Darminhalt aus lokal, nicht resorptiv, die Kolonschleimhaut und reizen sie; die Peristaltikerregung erfolgt als eine motorische Abwehrreaktion auf die vermehrten propriozeptiven Reize.

Beweis: a) Imbibitions- und Anfärbungsversuche per os, b) Antagonismus durch Lokalanästhetika: Desensibilisierung der Kolonschleimhaut mit Novocain, Anästhesin, ja auch Tannin hemmt die Abführwirkung der Anthrachinone.

III. Wieso wirken die Anthrachinone auch subkutan abführend?

Antwort: Weil sie die Leber aus dem Blut abfängt und sie so zum größten Teil (etwa $^2/_3$) via Galle wieder in den Dünn- und Dickdarm gelangen. An Gallenfistelkatzen wirken hohe Anthrachinondosen nicht mehr abführend subkutan, wohl aber noch per os.

IV. Wie erklärt sich die eigentümliche Lokalisation der Anthrachinonreizwirkung auf die Kolonschleimhaut?

Antwort: Die Glykosidspaltung spielt dabei nicht die entscheidende Rolle: Auch Aglykone bevorzugen stark den Dickdarm. Verfütterte man abführende Aglykone von starkem Farbstoffcharakter (z. B. Anthrapurpurin), so fand man die Kolonschleimhaut nach Alkalizusatz intensiv dunkelrot imbibiert; Dünndarm- und Magenschleimhaut nur blaßrosa angefärbt. Die Dickdarmschleimhaut zeigt den Anthrachinonen gegenüber also eine viel ausgesprochenere Imbibitionsaffinität, was wohl auf physikalisch-chemischen Eigentümlichkeiten derselben beruht, die näher untersucht werden.

Nothmann und Guttmann (Breslau): Über die Wirkung von Ionenverschiebungen auf den entnervten quergestreiften Muskel des Säugetieres und ihre pharmakodynamischen Analogien [1]).

Untersuchungen von Frank, Nothmann und Hirsch-Kauffmann haben weitgehende Analogien zwischen glattem und entnervtem quer-

1) Erscheint ausführlich in Pflügers Archiv.

gestreiftem Muskel des Säugetieres aufgezeigt. Insbesondere gelang es, nach Durchschneidung des Hypoglossus an der Zunge und nach Durchschneidung des Ischiadikus an der hinteren Extremität durch Azetylcholin tonische Kontraktionen auszulösen, die sich durch Skopolamin und Adrenalin hemmen ließen. Nach Untersuchungen von Tetzner und Turolt am ausgeschnittenen Menschenmagen und -darm sowie von Zondek an fast allen Organen mit glatter Muskulatur läßt sich am glatten Muskel durch Kalium eine Kontraktion auslösen, die durch Kalzium gehemmt werden kann. Im Anschluß an diese Untersuchungen studierten wir auf Anregung von Frank die Wirkung des Kalium-Kalziumantagonismus an der Zunge des Hundes nach Durchschneidung des Hypoglossus und an der hinteren Extremität nach Durchschneidung des Ischiadikus.

Bei intravenöser Injektion gelang es, die Azetylcholinkontraktion durch Kalzium zu hemmen; eine wirksame Kaliumkonzentration war nur durch intraarterielle Injektionen zu erzielen, da bei intravenöser Zufuhr vor ihrer Erreichung Herztod eintrat.

Wir fanden nun: Durch Injektion von 3—5 ccm einer 1%igen, d. i. annähernd isotonischen KCl-Lösung läßt sich an der gelähmten Zungenhälfte eine tonische Kontraktion auslösen; nach Durchschneidung des Lingualis genügt hierzu wie beim Azetylcholin eine wesentlich geringere Dosis (0,5 ccm derselben Lösung). Diese Wirkung wird durch vorhergehende Injektion von Kalzium und Adrenalin gehemmt, dagegen nicht durch Skopolamin. Danach läßt sich annehmen, daß der Angriffspunkt des K und Ca wenn noch an der rezeptiven Substanz, so doch peripherer als der von Adrenalin und Azetylcholin liegt.

Schließlich fanden wir noch, daß die Zungenkontraktion auch durch stark hypertonische Lösungen (20% Traubenzucker oder mindestens 10% NaCl) hervorzurufen ist. Dagegen sind hypotonische und unspezifische isotonische Lösungen unwirksam. Ob und inwieweit bei diesen Wirkungen osmotische Vorgänge eine Rolle spielen, die vielleicht eine Änderung der Ca- und K-Ionenkonzentration hervorrufen, müssen erst weitere Untersuchungen lehren.

Riesser (Greifswald): Neue Untersuchungen zur Pharmakologie der Skelettmuskeln.

R. berichtet über weitere Versuche zur Frage des Verhaltens der nach Embden bestimmten Laktazidogenphosphorsäure unter experimentell-pharmakologischen Bedingungen. Das dem Coffein gleich wirkende Chinin mindert wie dieses, durch Hemmung der Restitution, die Menge der Laktazidogenphosphorsäure. Das Novokain, das die Coffeinkontraktur verhindert, hebt auch die Stoffwechselwirkung dieses Giftes auf. Eine weitere Versuchsreihe betrifft die Auslösung einer tonischen Wirkung durch zentrale Erregung mittels Kokain oder Tetrahydro-β-naphthylamin. Diese tritt nur bei intakter nervöser Versorgung des Muskels ein und wird durch Nervdurchtrennung, ebenso durch Äthernarkose beseitigt. — Die Azetylcholinkontraktur liefert einen Aktionsstrom ohne oszillatorische Unterbrechungen; die Galvanometersaite bleibt während der ganzen Kontraktur-

dauer abgelenkt. Der Strom ist, ebenso wie der bei indirekter tetanischer Reizung erhaltene, aufsteigend und kennzeichnet die Azetylcholinkontraktur als Erregungsvorgang.

Külz (Leipzig): Die Wirkung homologer quartärer Ammoniumbasen.

Es wurde die Kurarewirkung quartärer aliphatischer Ammoniumbasen quantitativ am quergestreiften Muskel untersucht. Die Triäthylalkylreihe zeigt mit Kettenverlängerung steigende Wirksamkeit; die Trimethylalkylreihe hat einen komplizierteren Verlauf mit dem Minimum beim Propylderivat. Ebenso steigt die Wirkungsstärke der Trimethylalkylreihe am Herzen nicht von Glied zu Glied an. Das Minimum liegt hier beim Äthyl, das Maximum beim Butylderivat, dann nimmt die Wirksamkeit ab. Heptyl und die folgenden Glieder wirken atropinartig, ebenso alle Triäthylalkylammoniumbasen. Auch bezüglich der Kontrakturwirkung am Skelettmuskel zeigen die untersuchten Reihen einen Umschlagspunkt ihrer Wirkung, der aber an anderer Stelle liegt als am Herzen.

Zondek, S. G. (Berlin): Beitrag zur Wirkung der quartären Ammoniumbasen.

Vielen quartären Basen kommt neben ihrer typischen Curarewirkung noch eine direkte Muskelwirkung zu, die in einer tonischen Verkürzung des Muskels und gleichzeitig auftretendem Muskelflimmern besteht. Unter den körpereigenen anorganischen Kationen ist es das Kalium, das ebenfalls diesen doppelten Wirkungstyp zeigt. Zwischen der Kaliumwirkung und der der quartären Basen bestehen scheinbar dieselben Beziehungen wie am Herzen zwischen Kalzium und Digitalis oder Kalium und Chinin.

H. Rhode (Königsberg): Untersuchungen über die Veratrinwirkung.

Die Einwirkung von Veratrin auf Erythrozyten und Paramäcien wurde untersucht und geprüft, inwieweit Lokalanästhetika diese Veratrinwirkung modifizieren können.

Veratrin wirkte gegenüber roten Blutkörperchen vom Menschen und Kaninchen nicht hämolytisch; die Hämolyse, die durch Lokalanästhetika (Novokain $<$ Kokain $<$ Stovain $<$ β-Eukain) und NH_4Cl erzeugt wird, konnte durch Veratrinzusatz, zumal -vorbehandlung gehemmt werden. Es wurde angenommen, daß Veratrin die Oberflächenschicht der roten Blutkörperchen verdichtet und den hämolysierenden Substanzen den Durchtritt verwehrt.

Die Veratringiftigkeit für Paramäcien lag zwischen der Giftigkeit von Novokain, Kokain, Anästhesin einerseits und (Chinin) Stovain, β-Eukain andererseits. Bei steigender OH-Konzentration nahm die Veratrinwirkung wesentlieh mehr zu als die der Lokalanästhetika. Mit Lokalanästheticis vorbehandelte Paramäcien gingen nach Veratrinzusatz eher zugrunde als in der gleichen oder annähernd doppelten Konzentration der einzelnen Substanz. Es wurde folgendes daraus geschlossen: Die Veratrinwirkung besteht in einer Anreicherung von Veratrin an der Protoplasmaoberfläche,

von wo aus Diffusion ins Zellinnere erfolgt. Der Tod tritt ein, wenn eine gewisse Konzentration im Zellinnern erreicht ist. Eine Verzögerung erfährt die Diffusion durch die entquellende, verdichtende Wirkung des Veratrins selbst (und durch Kalzium). Dieser Eigenschaft wirken die Lokalanästhetika entgegen, denen eine quellungsbegünstigende, permeabilitätssteigernde Wirkung zugeschrieben wird.

R. Schoen (Königsberg): Nachweis einer Muskelwirkung niederer Strophanthinkonzentrationen.

Durch die muskellähmenden Schwermetalle Antimon und Kupfer gelingt es, am überlebenden Herzen und Skelettmuskel des Frosches eine gesteigerte Empfindlichkeit für Strophanthin zu erzeugen. Die Herzwirkung ist nur im Winter voll ausgesprochen bis zur Grenzkonzentration 1:20 Millionen Strophanthin. Am Muskel tritt eine Zweiteilung der Strophanthinwirkung hervor. Konzentrationen bis zu 1:10 Millionen wirken in $^1/_2$ bis 3 Stunden lähmend, noch geringere bis zur Grenzkonzentration 1:100 Millionen dagegen erregend; die Wirkung erstreckt sich auf Hubhöhe, Rollenabstand und Ermüdungszeit. Die Erregung findet sich ganz allgemein als ein rasch vorübergehendes Vorstadium der Lähmung. Das Bindeglied für die gesteigerte Strophanthinempfindlichkeit ist das Kaliumübergewicht, welches als unmittelbare Folge der Schwermetallvergiftung durch Verschiebung des Kationenverhältnisses entsteht und eine Sensibilisierung für Strophanthin erzeugt. Der Angriffspunkt der Wirkung ist die von allen nervösen Einflüssen gelöste Muskelzelle.

Rudolf L. Mayer (Königsberg): Mechanismus der Chloratwirkung.

Von Körperbestandteilen vermag nur das Hämoglobin, das dabei selbst in Methämoglobin übergeht, eine Reduktion des Chlorates herbeizuführen. Es lag nahe, diese Reduktion in Parallele zu setzen zu der Reduktion des Chlorates durch Ferrosulfat.

Da das Hämoglobin als echter Katalysator wirkt, mußte auch zunächst nachgewiesen werden, daß das Ferrosulfat einen katalytischen Zerfall des Chlorates bewirken kann. Dies gelingt, wenn man zu einem System Ferrosulfat-Chlorat einen Stoff bringt (z. B. Jodkalium), der das gebildete Ferrieisen wieder zu Ferrosalz zu reduzieren vermag.

Der Vergleich des Reaktionsablaufes im System Chlorat-Ferrosulfat-Jodkalium mit dem System Chlorat-Hämoglobin-Jodkalium unter verschiedenen Bedingungen: Temperaturänderung, Vermehrung der H-Ionen, Änderungen des Katalysatorgehaltes und der Chloratmengen ergab eine Parallelität beider Mechanismen.

Wie für das intermediär gebildete Ferrieisen zwei Erscheinungsformen vorhanden sind: Ionisiertes, sauerstoffübertragendes und basisches, nicht mehr wirksames Ferrieisen, so konnten auch für das Methämoglobin mittels Natriumsulfit zwei Modifikationen erkannt werden: ein aktives, reduzierbares, und ein inertes, nicht mehr sauerstoffübertragendes.

Diese Befunde führen zum Schluß, daß die Methämoglobinbildung durch Chlorat eine Eisenkatalyse ist.

Heubner, Rhode und Meier: Über Methämoglobinbildung.

In vergleichenden Versuchen wurden eine Anzahl Methämoglobinbildner in vitro studiert; außer der Farbänderung wurde mit Hilfe der Barcroftschen Methode die Abgabe oder Aufnahme von Sauerstoff beobachtet. Außer gewöhnlichen Blutlösungen, d. h. Lösungen von Oxyhämoglobin, wurden auch solche von reduziertem Hämoglobin und solche von Methämoglobin als Reagentien benutzt; diese wurden durch Dialyse von Mischungen aus Blut und einem Methämoglobinbildner, z. B. Ferrizyankalium, gewonnen. Es zeigte sich, daß alle in Betracht kommenden Reaktionen als reversible anzusehen sind; selbst in dem einfachen Falle des Ferrizyankaliums zeigte sich der Grad der Methämoglobinbildung von der Konzentration des Giftes in der Weise abhängig, daß bei Gegenwart eines Moleküls des Salzes auf ein Molekül Hämoglobin erst etwa 70 % des Farbstoffes in Methämoglobin verwandelt sind und erst bei etwa 10fachem Überschuß so gut wie 100 %. Chinon reagiert qualitativ genau gleichartig, nur reicht hier der 10fache Überschuß noch lange nicht zur Umwandlung des gesamten Farbstoffs, die bei etwa 60fachem Überschuß annähernd erreicht wird. Spektroskopisches Bild und Entbindung von Gas (O_2) gehen bei diesen beiden Stoffen gut parallel.

Anders verhält sich Nitrit, bei dem die Bildung des Methämoglobins durch eine zweite Reaktion kompliziert ist; »Nitrithämoglobin« sieht stets deutlich röter aus als »Chinon-« oder »Ferrizyanid-Hämoglobin«. Ebenso werden diese beiden nach Dialyse durch Nitrit gerötet; »Nitrithämoglobin« wird bereits durch Dialyse brauner, erst recht auf nachfolgenden Zusatz von Ferrizyanid usw. Ob die zweite Komponente des »Nitrithämoglobins« Stickoxydhämoglobin ist, wie Haldane meinte, scheint zweifelhaft; denn dieses ist bekanntlich ein recht festes Produkt, wenn auch zersetzbar durch hartnäckige Wasserstoffbehandlung. Das Verhalten des »Nitrithämoglobins« bei Dialyse und gegenüber Reduktionsmitteln (Hydrosulfit) wies auf ein labileres Produkt hin. Die Frage bedarf jedoch noch weiterer Bearbeitung.

In der Reihe der stickstoffhaltigen aromatischen Substanzen wurde dem Phenylhydroxylamin besonderes Augenmerk zugewandt, da es nach Lipschitz[1]) und Philipp Ellinger[2]) der wichtigste unmittelbare Methämoglobinbildner ist. Folgende Tatsachen wurden ermittelt: Das Gift wirkt nicht auf reduziertes Hämoglobin (im Gegensatz zu Hydroxylamin!); dialysiertes Methämoglobin wird sofort reduziert; Oxyhämoglobin wird durch kleine Mengen Gift (etwa 1/4 Molekül) zum Teil in Methämoglobin verwandelt, durch größere rasch und vollständig, kurze Zeit (Minuten) danach aber bereits wieder zu Hämoglobin reduziert, das schließlich ein zweites Mal, doch sehr viel langsamer, in Methämoglobin übergeht. Diese zweite Umwandlung erfolgt nicht bei Luftabschluß, in einem ruhig stehenden Röhrchen von oben her; sie ist also an die Aufnahme von Luftsauerstoff geknüpft. Zeitlich und qantitativ entspricht diese zweite Umwandlung der Absorption von Sauerstoff durch eine Phenylhydroxylaminlösung (ohne Blut) unter gleichzeitiger Oxydation der Substanz (zu Azoxy-

1) Ztschr. f. physiol. Chemie 1920, Bd. 109, S. 213.
2) Ebenda 1920, Bd. 111, S. 86.

benzol, Nitrobenzol usf.). Die erste Methämoglobinbildung liefert niemals soviel Sauerstoff wie eine Parallelprobe auf Zusatz von Ferrizyankalium.

Aus diesen Beobachtungen ist zu schließen, daß das Phenylhydroxylamin im Augenblick seiner Reaktion den Sauerstoff aktiviert, der nun außer der Substanz selbst den Blutfarbstoff angreift. Vermutlich ist die erste Methämoglobinbildung durch eine Aktivierung von Sauerstoff aus Oxyhämoglobin bedingt, das sich somit als Oxydationsmittel erweisen würde. Diese Feststellung dürfte einmal für die Auffassung der chemischen Natur des Oxyhämoglobins von Interesse sein, außerdem aber auch fü manche Stoffwechselfragen (rote Muskeln!) Beachtung verdienen.

A. Jodlbauer: Wirkung von Kokain und Ersatzmitteln auf rote Blutkörperchen und Aufnahme durch dieselben.

Die Hämolyse durch Kokain und seine Ersatzmittel wird durch Einschränkung der $H^{\cdot}$-Konzentration gefördert, worauf Pribram bereits hinwies und was in naher Beziehung steht mit der Beobachtung von Gros über die stärkere lokalanästhesierenden Wirkung der Kokainbase gegenüber dem Kokainsalz.

$^1/_{15}$-mol Kokainlösung hämolysiert in Phosphat-Puffergemisch

mit 5·8 pH nach 12 Stunden
» 6·4 » » 10 »
» 7·0 » » 4 »
» 7·6 » » 2 »

Zum Vergleich der hämolytischen Wirkung der verschiedenen Lokalanästhetika sind in folgender Tabelle die Konzentrationen angegeben, die in Phosphatpuffergemisch = 7·45 pH nach bestimmter Zeit gleich stark hämolysieren.

	Hämolyse nach 2 Stunden bei 18° C	Hämolyse nach 25 Minuten bei 58° C
Novokain . . .	$^1/_{14}$-mol	$^1/_{120}$-mol
Kokain	$^1/_{20}$-mol	$^1/_{320}$-mol
Alypin	$^1/_{30}$-mol	$^1/_{360}$-mol
Tropakokain . .	$^1/_{30}$-mol	$^1/_{560}$-mol
Stovain	$^1/_{44}$-mol	$^1/_{2000}$-mol
Eukain	$^1/_{48}$-mol	$^1/_{2000}$-mol

Da die toxische Wirkung dieser Stoffe auf einzellige Lebewesen (Paramaecium candatum) dieselbe Reihenfolge zeigt, darf die Hämolyse als Ausdruck der allgemeinen Zellschädigung gelten.

Die Hämolyse wird auf Veränderung der Eiweißstoffe beruhen. Denn die Beeinflussung der Wärmeflockung reiner Eiweißlösungen (Lösungen krystallinischen Hämoglobins) durch diese Stoffe geht parallel der Hämolyse.

Wie verhalten sich nun Wirkung und Aufnahme? Zur Bestimmung der durch die Körperchen aufgenommenen Kokainmenge wurde das Gemenge von Kokain (als Salz) und Körperchen 1 Stunde lang zentrifugiert und dann das in der Lösung noch verbliebene Kokain bestimmt. Die



Analyse ergab, daß die Salze der verschiedenen Lokalanästhetika ungefähr in gleicher Menge von den Körperchen aufgenommen werden. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf 100 % Körperchen.

Verteilung $^{1}/_{60}$-mol Lösungen (als Salze) zwischen 0,8 % ClNa und Blutkörperchen.

	Kokain	Novokain	Eukain	Tropakokain
$\frac{0{,}8\ \%\ \text{ClNa}}{\text{Körperchen}}$	$\frac{1}{0{\cdot}65}$	$\frac{1}{0{\cdot}6}$	$\frac{1}{0{\cdot}6}$	$\frac{1}{0{\cdot}7}$

Es fällt auf, daß — trotz der Verschiedenheit des Wirkungsgrades der verschiedenen Präparate — ihre Aufnahme durch Körperchen so gleichmäßig erfolgt.

Die Erklärung liegt wohl darin, daß von den — wohl nur locker an die Körperchen gebundenen — Substanzen nur ein Teil in Reaktion mit den Zellbestandteilen tritt.

W. Heubner (Göttingen): Weitere Untersuchungen über Kalziumwirkung.

Kalziumchlorid in hohen Dosen erzeugt an Versuchstieren ein Vergiftungsbild, das durch eigentümliche Gleichgewichtsstörungen und Ataxien charakterisiert ist und allmählich durch allgemeine Lähmung zum Tode führen kann. Diejenigen Dosen, die eine Hemmung der Senfölchemosis zuwege bringen, haben häufig schon die geschilderten zentral-nervösen Symptome zur Folge; sie prägen sich am Fleischfresser deutlicher aus als am Kaninchen. Nach früher mitgeteilten analytischen Befunden ist weder im Blute, noch in den Geweben, auch nicht im Gehirn, ein deutlicher Anstieg des Kalkgehaltes nachzuweisen. Dies gab Veranlassung, dem Wesen dieser Kalziumwirkung genauer nachzugehen. Subkutane Injektion erwies sich als wenig geeignet, weil die entstehende lokale Entzündung und ihre Einwirkung auf das Allgemeinbefinden die Beurteilung der zentralen Wirkung stört. Intravenöse Injektionen an Katzen lieferten zwar auch nicht absolut konstante Erscheinungen bei verschiedenen Individuen, doch immerhin quantitativ brauchbare Ergebnisse. Kalziumchlorid und Kalziumazetat wiesen kaum einen Unterschied der Wirksamkeit auf; die tödliche Dosis lag bei beiden nahe der gleichen Zahl (0,09 g Ca je Kilogramm Körpergewicht). Wurde die Injektion eines Kalziumsalzes nach kurzem zeitlichen Zwischenraum der Injektion eines anderen Salzes nachgeschickt, so zeigte sich bei Kochsalz und Ammonchlorid keinerlei Veränderung der Wirkung, bei Natriumbikarbonat sicher keine Abschwächung, eher eine Verstärkung der Wirkung; mit größter Konstanz trat aber die Verstärkung der Wirkung, z. B. Herabsetzung der tödlichen Kalziumdosis auf fast die Hälfte, durch neutrales oder alkalisches Natriumphosphat ein. Diese Befunde schließen die Annahme aus, daß bei der Wirkung des Chlorkalziums eine Säuerung des Organismus im Spiele sei, und ebenso die Annahme, daß eine Entziehung von Phosphation aus den Geweben die Giftwirkung bedinge. Im Gegenteil drängen sie zu der Vermutung, daß Kalzium-

Tödliche intravenöse Kalziumdosen.

(Tod im Laufe von 1—24 Stunden.)

Die Zahlen bedeuten **Anzahl** der Versuche (Katzen).

Dosis mg Ca je Kilogramm	Kalziumchlorid		Kalziumazetat		Kalzium + NaCl, $NaHCO_3$ oder NH_4Cl		Kalzium + Phosphat mit Intervall		Kalzium + Phosphat gleichzeitig		Kalzium + Phosphat kolloidal	
	†	θ	†	θ	†	θ	†	θ	†	θ	†	θ
7—20										1	1	4
25—40		3		2				1	1	1	1	1
44—60	1	4		1		4	5		1			
65—80	1	5		3		4	1					
90—100	2		2	1	1							
120	1		1									

phosphat, wahrscheinlich in kolloidaler Form, das eigentliche Gift darstellt; sicherlich kann es bei jeder Form der Kalziumzufuhr im Körper leicht entstehen. Bei gleichzeitiger Zufuhr eines Kalziumsalzes und von Natriumphosphat in äquivalenten Mengen in zwei verschiedene Venen wurde in der Tat die Giftwirkung noch gesteigert. Z. B. konnten in einem Falle durch 0,02 g Ca je Kilogramm schwere zentrale Störungen der Muskeltätigkeit, sowie Aufhebung der Senfölchemosis erzielt werden, nachdem das gleiche Tier vorher auf 0,03 g ohne gleichzeitige Phosphatzufuhr keinerlei Symptome, auch keine Hemmung der Chemosis aufgewiesen hatte. Schließlich wurde geprüft, ob fertige kolloidale Lösungen von Kalziumphosphat imstande wären, »Kalziumsymptome« hervorzurufen; als Schutzkolloid diente nach dem Vorgang von De Toni[1]) salzfreies β-Glutin. In zwei Fällen wurden zweifelsfrei tödliche Kalziumsymptome beobachtet, in fünf anderen Fällen gelang dies nicht. Es hatte den Anschein, als ob ein ganz bestimmter Grad der Dispersität und Stabilität des kolloidalen Kalziumphosphats erforderlich sei, damit die Symptome aufträten. Weder sehr guter Schutz, noch sehr schlechter Schutz schien tauglich, im letzten Fall wegen gröberen Embolien, die eine deutlich verschiedene Todesart veranlaßten als Kalziumsalze (einschließlich die wirksamen Muster des kolloidalen Kalziumphosphats). Die mangelhafte Konstanz in der letzten Versuchsreihe konnte demnach auf die Schwierigkeiten zurückgeführt werden, die der Bereitung eines stets gleichartigen β-Glutins entgegenstehen.

Somit scheint die Schlußfolgerung unausweichlich, daß ein wichtiger Teil der »Kalziumwirkungen« nicht dem freien Kalziumion, sondern dem kolloidalen Kalziumphosphat zuzuschreiben sind. Wahrscheinlich gehören auch manche therapeutischen Wirkungen zu diesem Anteil. Welcher Art der Wirkungsmechanismus im einzelnen ist, könnte heute nur hypothetisch formuliert werden.

1) Kolloidzeitschr. 1921, Bd. 28, S. 145.

Curt Wachtel: Funktionelle Wirkungen einiger Kalziumverbindungen am Warmblüter.

Verfasser berichtet zunächst kurz über einige Versuche über die Beziehungen zwischen der Höhe der tödlichen Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit einer n/10-Lösung von Kalziumchlorid. Bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 2—8 ccm pro Minute ist das Produkt aus Injektionsgeschwindigkeit (ccm pro Minute) und Anzahl der Minuten konstant = etwa 48, woraus sich als Dos. let. 0,35 g Ca pro Kilogramm Kaninchen berechnet. Bei geringerer Injektionsgeschwindigkeit, 1 ccm pro Minute, beträgt das Produkt etwa 108, woraus sich eine Dos. let. von 0,72 g Ca pro Kilogramm Kaninchen ergibt. Die Versuche erinnern an die Verhältnisse bei der Einatmung gasförmiger Gifte und ergänzen die Befunde von Gros (Zeitschr. für die gesamte experim. Medizin 1921, Bd. 13, S. 217).

Verschiedene organische und anorganische Kalziumverbindungen erwiesen sich im wesentlichen in äquimolekularen Dosen in gleich hohem Maße wirksam. Benutzt wurden u. a. hydantoinsaures Kalzium, verschiedene Kalziumverbindungen von Kohlehydratabkömmlingen, sowie Kalziumchlorid und ein Präparat, das als eine kolloidale Lösung von Kalziumsulfat aufgefaßt werden kann. Das letztere Präparat (Helfenberger Kalzium-Injektion) wurde auch zu den folgenden Versuchen verwandt, die sich mit der Beeinflussung der Wirkung von Salvarsannatrium und Silbersalvarsan durch Kalzium beschäftigten. Die genannten Salvarsanpräparate führen bei intravenöser Anwendung bei ganz langsamer Injektion unter Vermeidung des akuten Herztodes in einer Dosis von 0,2 g pro Kilogramm Kaninchen im akuten Versuch zum Tode des Versuchstieres, wobei sich etwa innerhalb 10 Minuten nach beendigter Injektion eine starke Beschleunigung der Atmungsfrequenz und kurze Krampfstöße einstellen, von denen der zweite oder dritte den Tod des Versuchstieres herbeiführt. Bei Tieren, die mit Kalzium vorbehandelt waren, blieb die atmungsbeschleunigende Wirkung des Salvarsans selbst bei wesentlich höheren als den tödlichen Dosen aus, niemals wurden Krämpfe beobachtet. Die Tiere starben meist erst einige Stunden nach beendeter Injektion unter Blutdrucksenkung, bei völlig unveränderter Atmungsfrequenz. Bei Hunden und Kaninchen konnte gezeigt werden, daß die Gewöhnung an Morphin durch Kalziumsulfat unterbrochen wird. Diese Wirkung des Kalziums steht in Analogie zu der gleichen, von Biberfeld nachgewiesenen Wirkung verschiedener Proteinkörper. Da auf der einen Seite also Kalzium und Blutserum (nach Spiethoff und Wiesenack, Deutsche Medizinische Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1219) das Salvarsan teilweise entgiften, auf der anderen Seite Kalzium- und Proteinkörper die Morphingewöhnung unterbrechen, da ferner das Kalzium bekanntlich eine Steigerung des Eiweißzerfalls hervorruft, so legen diese Versuche die Deutung nahe, daß die Anwendung von Kalzium in bestimmten Fällen als eine larvierte Proteinkörperwirkung aufzufassen ist.

Hülse (Halle): Über das Schicksal und den Nachweis des Adrenalins im Blut und seiner Beziehung zur Hypertonie.

Mit der etwas modifizierten Laewen-Trendelenburgschen Froschdurchspülungsmethode wurde das arterielle und venöse Blut bei Menschen

sowohl mit normalem Blutdruck als auch mit Blutdrucksteigerung auf gefäßverengende Eigenschaften untersucht. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde eine visköse Lösung benutzt, die in ihrem Viskositätsgrad einer Blutverdünnung von 1 : 2 entsprach.

Weder im peripheren Venen- noch Arterienblut konnten bei nicht erhöhtem Blutdruck gefäßverengernde Stoffe nachgewiesen werden.

Das physiologische von den Nebennieren abgesonderte Adrenalin läßt sich bei Kaninchen bis in das rechte Herz verfolgen. Daß es sich bei der Gefäßverengerung durch das rechte Herzkammerblut, die ungefähr einer Adrenalinkonzentration von 1 : 1 Milliarde entspricht, um eine Adrenalinwirkung handelt, ergibt sich daraus, daß sie nach Vergiftung des Präparates mit Atropin ausbleibt. Da im linken Herzkammerblut kein Adrenalin mehr nachzuweisen ist, muß ein Teil des Adrenalins bereits in der Lunge zerstört werden. Wenn die Verdünnung bestimmt wird, welche eine Farbstofflösung im Blute erfährt, läßt sich leicht berechnen, in welcher Konzentration intravenös injiziertes Suprarenin im arteriellen Blute vorhanden sein müßte, wenn es in der Lunge nicht zerstört würde. So ließ sich feststellen, daß das injizierte Suprarenin ungefähr zur Hälfte in der Lunge zerstört wird. Man wird daraus schließen können, daß auch das normale periphere Arterienblut Adrenalin enthält.

Auch bei den verschiedenen Formen von Hypertonien besitzt das Arterienblut keine meßbaren, gefäßverengernden Eigenschaften.

Bei Blutdrucksteigerungen durch Suprarenininjektionen läßt sich das Suprarenin dagegen leicht nachweisen, selbst dann, wenn so wenig Suprarenin injiziert wird, daß keine Blutdrucksteigerung auftritt. Die Reizschwelle für die Suprareninblutdrucksteigerung liegt beim Menschen bei Konzentrationen von 1 : 200—300 Millionen im arteriellen Blute. Im peripheren Venenblute ist bei diesen Versuchen kein Suprarenin nachzuweisen.

Angesichts dieses negativen Ausfalls wurde das Blut von Nephritikern mit Blutdrucksteigerung auf sensibilisierende Eigenschaften geprüft, indem die Blutdrucksteigerung durch eine eben wirksame Suprareninmenge ohne und nach Vorbehandlung des Tieres mit verschiedenen Sera verglichen wurde. Während alle andern Sera ohne Einfluß auf die Suprareninwirkung waren, bewirkte Nephritisserum stets eine beträchtliche Verstärkung. Es kann daher kaum daran gezweifelt werden, daß dem Nephritisserum eine die Gefäße gegen den Adrenalinreiz sensibilisierende Eigenschaft zukommt. Durch die Infektion, als deren Folge die akute Glomerulonephritis auftritt, tritt offenbar eine Umstimmung des Organismus im Sinne einer erhöhten Gefäßerregbarkeit ein.

Hermann Freund (Heidelberg): Über die experimentelle Beeinflussung des Reststickstoffgehaltes der Leber.

Der Reststickstoffgehalt der Leber gibt als Maß der Organautolyse einen Einblick in das intermediäre Geschehen am Eiweiß. Bei Meerschweinchen und Ratten sind die Normalwerte (in $^0/_0$ des Gesamtstickstoffs) so gleichmäßig, daß auch kleinere Ausschläge sich gut verwerten lassen. Bei Halsmarkdurchtrennung, nach welcher nach Freund und Grafe der Einrißabbau stark beschleunigt ist, fand sich eine deutliche Vermehrung des Reststickstoffes der Leber, während Brustmarkdurchschneidung keine

sichere Steigerung ergab. Bei Phosphorbehandlung mit kleinen Dosen waren die Reststickstoffwerte subnormal oder normal entsprechend einem Anstieg der Körpergewichtskurve; bei größeren Dosen stieg der Reststickstoff an, während das Körpergewicht steil absank. Nach »unspezifischen Reizen« (einmaliger Aderlaß, Kaseosan, Pepton, Menschenserum) zeigte die Reststickstoffkurve einen zweigipfeligen Verlauf: ein ersten Anstieg am 2. Tage, dann Rückkehr zur oder unter die Norm, sodann ein zweiter Höchstwert etwa am 15. Tage nach der Vorbehandlung. Da diese beiden Gipfel der Reststickstoffkurve zeitlich gut mit dem Auftreten und dem Verlauf der Überempfindlichkeit nach unspezifischen Reizen übereinstimmen, wie Freund und Gottlieb sie an Hunden gegen Pilokarpin fanden, liegt darin ein Hinweis, daß diese Überempfindlichkeit mit der Entstehung und dem Kreisen von Zellzerfallsprodukten in Zusammenhang steht.

F. Hildebrandt (Heidelberg): Über die Wirkung kleinster Jodgaben auf den Stoffwechsel.

Vortr. hat in einer früheren Arbeit nachgewiesen, daß der Stoffwechsel von unter konstanter kohlehydratreicher Kost stehenden Ratten durch Fütterung mit Thyraden in spezifischer Weise verändert wird: Erhöhung des O_2-Verbrauches und Erniedrigung des respiratorischen Quotienten, woraus auf eine gesteigerte Fettverbrennung geschlossen werden muß. Es fragte sich nun, ob mit dem von Kendall dargestellten Thyroxin, von dem einige Milligramm zur Verfügung standen, die gleiche Stoffwechseländerung erzeugt werden konnte. Das war in der Tat der Fall: auf Injektion von z. B. 0,5 mg Thyroxin trat eine für mehrere Tage anhaltende Steigerung des O_2-Verbrauches um 20 % ein unter gleichzeitiger Erniedrigung des respiratorischen Quotienten. Da das Thyroxin 66 % Jod enthält, wurde ferner untersucht, welche Stoffwechselwirkung eine an Jodgehalt des Thyroxins entsprechende Jodmenge in Form von Jodkali ausüben würde. Es ergab sich, daß minimale Mengen Jodkali dem O_2-Verbrauch von normalen Ratten sehr erheblich für einige Tage herabsetzen.

Nun war es weiter von Interesse, besonders im Hinblick auf die von Neisser angegebene und von A. Loewy neuerdings bestätigte günstige Wirkung von sehr geringen Joddosen bei Basedow zu untersuchen, ob auch bei thyradengefütterten Ratten die gleichen geringen Jodkalidosen günstig einwirkten: es ergab sich, daß ganz geringe Mengen (bis zu 1 mg) einen deutlich günstigen Einfluß ausübten (deutliche Hemmung der sonst rapid ansteigenden Stoffwechselsteigerung und Gewichtszunahme für einige Tage anstatt des sonst fortwährend steil abfallenden Körpergewichtes), während etwas größere Dosen (5—10 mg) deutlich die Thyradenwirkung verstärkten. Normale und thyradengefütterte Ratten verhalten sich demnach gegen die gleiche Jodkalidosis prinzipiell verschieden.

Wirkt das Jodkali durch Hemmung der Schilddrüsenfunktion auf den Stoffwechsel? Wenn das der Fall ist, so durfte bei schilddrüsenlosen Ratten überhaupt keine Wirkung des Jodkali zu beobachten sein. Es ergab sich aber, daß bei thyreoidektomierten Tieren dieselbe Stoffwechselhemmung eintrat wie bei normalen. Nun sind Ratten wegen der wenig charakteristischen Symptome nach Schilddrüsenentfernung keine geeigneten Versuchstiere. Wenn sich trotzdem nicht einmal eine Abschwächung der

Jodkaliwirkung zeigte, so muß man den Schluß daraus ziehen, daß das Jodkali zum mindesten nicht allein über die Schilddrüse, sondern auf eine bisher noch nicht geklärte Weise in das Getriebe des Stoffwechselmechanismus — direkte Zellwirkung — hemmend einwirkt.

H. Menschel (Göttingen): Über graue Salbe.

Die graue Salbe hat einen mit ihrem Alter zunehmenden Gehalt an Quecksilberfettseife (Oberlin 1832). Die Quecksilberseife der grauen Salbe ist durch die Haut resorbierbar (v. Bärensprung 1856). Quantitativ wurde nun erstmalig der Gehalt des an Fett gebundenen Quecksilbers durch eine Mikromethode nach Hüsgen analysiert. Die frisch zubereitete graue Salbe war ganz oder fast frei von Quecksilberseife, dagegen wurde in einem mindestens drei Jahre altem Globulus mercurialis 4,71 % Hg in Seifenform, also 14 % des gesamten Quecksilbers an Fettsäuren gebunden gefunden. Im Tierversuch fand Resorption der Quecksilberseife statt. Die Analyse der Organe eines Meerschweinchens ergab für die Leber 5,2, für das Gehirn den hohen Wert von 5,4 mgr % Hg im frischen Organ. Tod des Tieres unter Gehirnsymptomen (Tremor, klonische Zuckungen, Atemstillstand). Die fabrikmäßig dargestellte graue Salbe in der Apotheke hat somit einen wechselnden Gehalt an resorbierbarer Quecksilberfettseife, der sich der Kenntnis des Arztes entzieht und den Erfolg der Kur wesentlich beeinflussen kann. Diese primär vorhandene Quecksilberseife ist gewiß neben oder vor der sekundär auf der Haut gebildeten, sowie neben der Einatmung des Quecksilbers durch die Lungen bei der Schmierkur bedeutungsvoll.

Joachimoglu (Berlin): Einfluß der Wasserstoffionenkonzentrationen auf die antiseptische Wirkung des Sublimats.

Mit Hilfe von Pufferlösungen nach Sörensen wurden in Sublimatlösungen bei einer Konzentration von etwa 1:600000 verschiedene H-Ionenkonzentrationen hergestellt und die antiseptische Wirkung geprüft. Es zeigt sich, daß bei pH 7,8—9,7 die Sublimatlösung sehr schwach wirkt, bei pH 10,5 ist eine Wirkung nachweisbar, noch stärker ist die Wirkung bei pH 12,1. Bei dieser H-Ionenkonzentration kommt offenbar die Wirkung der Hydroxylionen in Betracht, welche ebenfalls auf Bakterien wirken. Bei saurer Reaktion pH 4,8—6,6 entfaltet das Sublimat eine starke antiseptische Wirkung. Für die Praxis ergibt sich daraus die Notwendigkeit, bei Desinfektion mit Sublimat für eine schwach saure Reaktion Sorge zu tragen.

W. Schoeller (Freiburg i. Br.): Zum Mechanismus der Quecksilberwirkung bei Syphilis.

Aus den biochemischen Untersuchungen der organischen Hg-Verbindungen, welche der Vortragende in Gemeinschaft mit W. Schrauth durchgeführt hat, sind zwei Präparate der Farbenfabriken vormals Bayer & Co. hervorgegangen, nämlich einerseits Novasurol, das Antiluetikum und Diuretikum, andererseits die *Saatgutbeize Uspulun*, welche Getreide und andere Sämereien nicht nur durch ihre Desinfektionswirkung von den anhaftenden

pathogenen Keimen befreit, sondern nach Resorption kleinster Hg-Mengen durch biologischen Reiz dem Saatgut ein höheres Wachstum und der Ernte eine größere Ausbeute verleiht.

In Anbetracht der nahen chemischen Verwandtschaft der beiden Präparate

$$\text{Cl}-C_6H_3(O\cdot CH_2\cdot CO_2Na)-\text{Hg}-\text{N}\begin{matrix}-CO-C=(C_2H_5)_2\\ -CO-NH-CO\end{matrix}$$

Novasurol

$$\text{Cl}-C_6H_3(ONa)-\text{HgOH}$$

Uspulun

scheint der gleiche Wirkungsmechanismus zum Ausdruck zu kommen. Die von Finger als Praktiker und von v. Wassermann als Theoretiker vertretene Anschauung, daß das Hg nicht direkt auf die Spirochäten wirkt, sondern nur den Organismus befähigt, die Infektion aus eigenen Kräften zu überwinden, würde damit eine neue Stütze erfahren. Die hier nur ganz kurz angedeuteten Beziehungen sind in den »Naturwissenschaften« im Jahrgang 1922 S. 1071 ff. ausführlich dargelegt.

C. G. Santesson (Stockholm): Einiges über die Wirkungsweise des Salvarsans.

Die mit Braunfärbung verbundene Zersetzung von Neosalvarsan in vitro bei Gegenwart von H_2O_2 (Ehrlich und Bertheim) wird durch Blut stark beschleunigt. Von den Blutbestandteilen ist besonders das Hämoglobin in dieser Richtung wirksam — Serum, Blutkörperchenstromata und Fibrin dagegen wenig oder gar nicht, so auch nicht Extrakte an Muskeln, Niere und Milz. Leberextrakt zersetzt durch seine starke Katalasewirkung so rasch das vorhandene H_2O_2, daß das Neosalvarsan dadurch geschützt wird. Vorherige Erwärmung der Hämoglobinlösung bis auf 72° bis 75° C hebt wohl die auch sonst stark geschwächte Katalasewirkung (Sauerstoffentwicklung) vollständig auf, so dagegen nicht die Beschleunigung der Zersetzung des Arsenikpräparates. Wie das Hämoglobin können auch kolloidales Metall (Kollargol) und KJ bei Gegenwart von H_2O_2 die Zerlegung des Neosalvarsans beschleunigen. KCN hebt sämtliche Reaktionen auf. — Im Blute des lebenden Tieres (Kaninchen) hat offenbar das Hämoglobin der Blutkörperchen nicht die Fähigkeit, das Neosalvarsan rasch und in größerem Umfang zu zersetzen. Auch kurz nach der Einspritzung einer größeren Menge von Kaninchenhämoglobin ins Blut eines solchen Tieres läßt sich eine nichttoxische Gabe von Neosalvarsan (0,06 g per kg) intravenös injizieren, ohne daß irgendwelche Vergiftungserscheinungen folgen. Wird aber dieselbe Gabe des Arsenpräparates mit wenig H_2O_2 zersetzt und unmittelbar nachher in eine Ohrvene eines Kaninchens eingespritzt, können je nach dem Grad der Abbau des Neosalvarsans schwere Vergiftungserscheinungen (Tod nach vier Minuten durch allgemeine Lähmung; starke Diarrhöe und Tod nach drei Tagen; einmal keine Symptome) entstehen. Es scheint im Blute ein dem H_2O_2 der in vitro-Versuche ent-

sprechendes Agens zu fehlen. Da nach Bonfenbrenner und Noguchi Zusatz von Blut die abtötende Wirkung von Salvarsan auf Spirochaete pallida in vitro auf das fünffache steigert, wobei wahrscheinlich eine partielle Zersetzung des Arsenikpräparates stattfindet, wäre es möglich, daß die Krankheitserreger selbst in irgendeiner Weise die Zerlegung des Heilmittels begünstigen könnten. (Die Arbeit wird ausführlich im Skandinav. Arch. f. Physiol. erscheinen.)

Hans Schmidt (Dresden): Neue Beobachtungen über die Reaktionsenergie organischer Arsen- und Antimonverbindungen in Beziehung zu ihrer biologischen Wirkung.

Die Wirkung des Arsens und Antimons auf den gesunden und kranken Organismus bleibt, wenn das Arsen oder Antimon an Kohlenstoff gebunden wird, zwar ihrem Grundcharakter nach erhalten, wird aber erheblich modifiziert. (Methylarsinsäure, Diphenylchlorarsin, Salvarsan, Atoxyl, Stibenyl.) Vortr. behandelt die Frage: Wie werden die chemischen Eigenschaften des Antimons und Arsens durch die Bindung an Kohlenstoff modifiziert? Lassen sich aus der Modifikation der chemischen Eigenschaften Gesichtspunkte gewinnen, welche zur Erklärung der modifizierten biologischen Wirkung herangezogen werden können?

Für die biologische Wirkung des Arsens und Antimons spielen Oxydations- und Reduktionsvorgänge eine besondere Rolle. Es ist bekannt, daß der Organismus fünfwertiges Arsen zur dreiwertigen Stufe reduziert und auch den umgekehrten Vorgang zu bewerkstelligen vermag. Die dreiwertigen As- und Sb-Präparate sind sehr viel wirksamer als die fünfwertigen. Wird die Energie der Oxydations- und Reduktionsvorgänge durch die Bindung der beiden Elemente beeinflußt? Schon der Blick in die chemische Literatur zeigt, daß die an sich geringe Neigung der ungesättigten anorganischen Arsen- und Antimonverbindungen zur Autoxydation bis zur Selbstentzündlichkeit (Kakodyl, Trimethylstibin) durch die Bindung an Kohlenstoff gesteigert werden kann.

Vortragender stellte Messungen an über die Energie, mit welcher der umgekehrte Vorgang, die Reduktion fünfwertigen Arsens und Antimons zur dreiwertigen Stufe bei den anorganischen und Kohlenstoffverbindungen der beiden Elemente verläuft. Es gelang, solche Messungen mit SO_2 als reduzierendem Agens auszuführen. Nach bestimmter Zeit wurde die Reduktion durch Vertreiben der SO_2 abgebrochen und titrimetrisch bestimmt, wieviel der angewandten Verbindung reduziert war. Es ergaben sich erhebliche Unterschiede. In der Zeit, in der vom pyroantimonsauren Kali 11% reduziert waren, war die Reduktion bei der Phenylstibinsäure zu 80% und bei der p. Azetylaminophenylstibinsäure (Stibenyl) zu 70% erfolgt.

Es war nun bisher unerklärt, daß im Gegensatz zu dem sehr wenig wirksamen pyroantimonsauren Kali (Brunner, Kolle) aromatische Stibinsäuren eine intensive pharmakologische und therapeutische Wirksamkeit haben (Uhlenhuth), so das neuerdings bei tropischen Erkrankungen in Aufnahme gekommene Stibenyl, das Vortr. in der chem. Fabrik v. Heyden synthetisiert hat. Vortr. glaubt auf Grund der mitgeteilten Versuche, daß einer der Faktoren, welche die erhöhte Wirksamkeit des an Kohlenstoff

gebundenen fünfwertigen Antimons hervorrufen, in dem leichteren Übergang in die wirksamere dreiwertige Stufe zu suchen ist.

Vortr. berichtet über Ergebnisse, welche er mit seiner Untersuchungsmethode bei anderen organischen Antimon- und auch bei den Arsenverbindungen hatte und glaubt, daß ihre Berücksichtigung bei pharmakologischen und chemotherapeutischen Arbeiten wertvolle Dienste tun wird.

Starkenstein (Prag, Pharmakologisches Institut der deutschen Universität): Neue pharmakologische Richtlinien für die Eisentherapie.

Eisen hat biologisch bekanntlich eine dreifache Funktion: Es dient 1. als Katalysator für die Gewebsatmung, 2. als Baustein für den Hämoglobinaufbau, 3. als Reizstoff für die blutbildenden Organe. Frühere pharmakologische Untersuchungen (besonders Abderhaldens) hatten ergeben, daß für die beiden ersten Zwecke Eisen jeder Art, auch maskiertes und Nahrungseisen geeignet ist, während die pharmakologischen Eisenwirkungen nur den ionisierten Eisenverbindungen zukommen sollen. Ohne experimentelle Prüfung wurden nun für die verschiedenen Eisenpräparate bloß auf Grund ihres Aufbaus die zu erwartenden Wirkungen deduziert. So gelten die anorganischen und organischen Eisensalze ebenso wie die Eisenpräparate vom Typus des Albuminats und Saccharats als pharmakologisch wirkend, während denen vom Typus des Hämoglobins solche pharmakologische Wirkungen abgesprochen werden.

Wir sind nun gewohnt, von Stoffen, die eine therapeutische Wirkung hervorrufen, in größeren Dosen eine pharmakologische, d. h. toxische bzw. letale Wirkung zu sehen. Dies gilt aber nicht für die Eisenpräparate, wenn wir von den durch Eiweißfällung hervorgerufenen Ätzwirkungen absehen, die nichts mit einer pharmakologischen Eisenwirkung zu tun haben. Oral verabreicht sind Eisenpräparate unwirksam und nur nach parenteraler Injektion sollen sie auf Grund der Untersuchungen von Meyer und Williams pharmakologische, durch das Kation bedingte Eisenwirkungen auslösen können. Dies wurde für das weinsauere Eisenoxydnatrium experimentell erwiesen, für viele andere Präparate deduktiv angenommen.

Die Gründe für dieses verschiedene Verhalten von Eisenpräparaten nach oraler und parenteraler Verabreichung können entweder in den Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen gelegen sein oder in Veränderungen des Moleküls, die nach oraler Verabreichung vorkommen können. Eine solche ist mit aller Sicherheit von allen eiweißfällenden Eisenpräparaten zu erwarten, da diese im Magen-Darmkanal in Präparate vom Typus des Eisenalbumnats oder -peptonats verwandelt werden müssen. Erst in dieser Form können sie zur Resorption gelangen. Aber auch von den nicht eiweißfällenden muß eine ähnliche Umwandlung vorausgesetzt werden, wie aus dem toxikologischen Versuch hervorgeht. Dieser hat einerseits gezeigt, daß die Eisenverbindungen vom Typus des Eisenalbuminats oder -Saccharats nicht nur oral sondern auch subkutan verabreicht, ganz unwirksam und selbst nach intravenöser Injektion weitgehend wirkungslos sind. Dadurch erscheint die orale Wirkungslosigkeit aller jener Eisenpräparate verständlich, die infolge ihres Eiweißfällungsvermögens in solche Verbindungen umgewandelt werden. Aber auch die Eisenverbindungen vom Typus des Zitrats oder des weinsauren Eisens, die nach parenteraler

Injektion schon in Dosen von 5—11 mg pro kg toxisch, ja schon letal wirken können, bleiben oral verabreicht in den größten Mengen vollkommen wirkungslos, was wohl beweist, daß selbst diese Spuren nicht in gleicher Form zur Resorption gelangen, sondern daß auch diese Präparate im Magen oder Darm in derartige pharmakologisch unwirksame Verbindungen verwandelt werden.

Untersuchungen über die Ausscheidung verschiedener Eisensalze ergaben, daß die pharmakologische Wirkung von Eisenverbindungen annähernd parallel geht mit deren Ausscheidungsfähigkeit durch den Harn. Diese wiederum ist weitgehend durch das Anion der Verbindung bedingt, das eben das Schicksal der betreffenden Verbindung bestimmt. Dieses Schicksal ist von der Verbrennbarkeit des Anions abhängig.

Diese Ergebnisse müßten eigentlich zu einer Ablehnung der oralen Eisentherapie führen, da nach den pharmakologischen Untersuchungen die meisten der verwendeten Präparate pharmakologisch unwirksam sind, von einigen wenigen allenfalls ein Zufallserfolg erwartet werden kann. Bei einer Therapie, der derzeit 407 Präparate zur Verfügung stehen und für die jährlich viele Hunderttausende verausgabt werden, ist ein Zufallserfolg kein Gegenbeweis gegen die Berechtigung der Ablehnung und auch die klinisch therapeutischen Gegeneinwände sind nicht ausreichend stichhaltig. Die Ablehnung der oralen Eisentherapie und die Notwendigkeit der parenteralen wird sich in letzter Linie aus Untersuchungen ergeben, die darüber Aufschluß geben sollen, ob eine Gleichstellung der erwähnten pharmakologischen Wirkungen mit denen auf die hämatopoetischen Organe und auf das Blutbild möglich ist; diese Untersuchungen werden gemeinsam mit W. Stroß in unserem Institute ausgeführt. Hierüber und über die sich daraus ergebenden therapeutischen Schlußfolgerungen soll anderweitig ausführlich berichtet werden.

Die vorliegenden pharmakologischen Befunde führen weiter zur Schlußfolgerung, daß bei der pharmakologischen Bewertung von Salzen die Menge des vorhandenen Kations, das zur Wirkung kommen soll, vielfach belanglos ist, daß vielmehr das Anion erst dessen pharmakologische Wirkungsmöglichkeit weitgehend bestimmt, d. h. im vorliegenden Falle, daß es ganz gleichgültig ist, ob ein Eisenpräparat 10 oder 100% Fe enthält; die Eisenmenge sagt gar nichts aus über die Brauchbarkeit und die Wirkung des betreffenden Präparates. Diese Bedeutung des Anions für die pharmakologische Wirkungsfähigkeit des Kations konnte auch für Kalziumsalze festgestellt werden und es spricht vieles dafür, daß diesem Befunde eine ganz allgemein giltige pharmakologische Bedeutung hinsichtlich der Bewertung von Arzneimitteln zukommt.

Flury (Würzburg): Über die chemische Natur des Skorpiongiftes.

Wenn man unter dem Begriff »Tierische Gifte« alle Stoffe versteht, die von Tieren physiologischerweise gebildet werden und durch starke pharmakologische Wirkungen ausgezeichnet sind, so hat man eine überaus große Reihe der verschiedenartigsten Verbindungen zu betrachten. Sieht man von den genau bekannten Substanzen, wie Ameisensäure usw., ab, so tritt besonders eine Gruppe in den Vordergrund, die durch eine ganz

auffallende Übereinstimmung ihrer Wirkungen zusammengefaßt werden kann. Hierher gehören die Gifte der Schlangen, der Fische und der Amphibien, dann der Bienen und anderer Insekten, der Spinnen und der Skorpione. Überall finden wir, mit geringen Abweichungen, die gleichen Symptome: Lokale Reizung, Wirkung auf das Blut, auf die Gefäße, auf das Nervensystem und Tod durch Respirationsstillstand. Es erhebt sich daher die Frage: Besitzen die wirksamen Substanzen bei allen diesen Giften auch den gleichen oder verwandten chemischen Aufbau oder sind sie nur durch gleiche physikalische Eigenschaften, wie etwa Oberflächenwirkungen, Kolloidnatur, Lösungsaffinitäten, miteinander verbunden? Faust hat wegen der mannigfachen Analogien den Begriff der tierischen Sapotoxine eingeführt. Die Lehre von den Toxalbuminen ist jedenfalls seit der Isolierung verschiedener eiweißfreier Gifte (Kröten, Schlangen, Fische [Tetrodon], Salamander, Bienen, Diamphidia locusta) stark erschüttert worden. Nach neueren Untersuchungen des Vortragenden schließt sich auch das Skorpiongift in chemischer Hinsicht den genannten Giften an. Als Material diente Buthus occitanus aus den Mittelmeerländern und Centrurus infamatus aus Mexiko (Durango). Durch geeignete Methoden läßt sich der wirksame Bestandteil des Drüsensekretes von den begleitenden Eiweißkörpern abtrennen. Hierzu wurde benützt die vorsichtige Verdauung des nativen Giftes mit Pepsin, Filtration durch Kollodiummembran, Ausfällung mit Metaphosphorsäure, fraktionierte Adsorption mit Kohle, Ausziehen mit Aceton, Ausfällen mit Äther, Lösung in Wasser, Zusatz von Seife und Zersetzung der Seifenlösung mit Salzsäure. Das Gift wird hierbei mit den Fettsäuren ausgeschieden. Es enthält Stickstoff, gibt aber keinerlei Eiweißreaktionen, hat auch keinen Lipoidcharakter, da es in Äther und Chloroform unlöslich ist. Da es ziemlich hitzebeständig ist, kann es auch kein Ferment sein. Es gibt nicht die Farbenreaktionen der Gallensäuren, färbt sich aber beim Erhitzen mit Salzsäure rot. Durch Alkalien wird es zerstört, wobei Gelb- oder Braunfärbung auftritt.

K. Schübel (Würzburg): Über das Botulinustoxin.

Verf. konnte ein äußerst giftiges Botulinustoxin gewinnen, so daß es zum ersten Male gelang, die Giftempfindlichkeit von Fröschen, Fischen, Schnecken und Regenwürmern nachzuweisen. Es handelt sich um ein reines Nervengift. Nach Applikation von $1/2$ ccm keimfreien Ultrafiltrates treten am Frosche nach einer Inkubation von 20—30 Stunden motorische Lähmungserscheinungen auf. Die Lähmung schreitet rasch vorwärts: Augenmuskeln, Harnblase und Atmung werden gelähmt. Das Körpergewicht steigt um 80—100 %. Die völlig motorisch gelähmten Frösche bleiben bis zu 115 Tagen am Leben, wenn täglich für Entleerung der Harnblase gesorgt wird. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist groß. Schon nach 1—2 Minuten werden letale Dosen resorbiert. Die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven nimmt von Tag zu Tag ab. Nach 6 bis 7 Tagen ist der Ischiadikus unerregbar. Der Skelettmuskel zeigt nach $3\,1/2$ Monaten keine Entartungsreaktion. Zunächst tritt also eine zentrale, dann eine periphere Lähmung ein. Paramäcien sind gegen das Botulinustoxin unempfindlich. Mit der Entwicklung und Differenzierung des Zentralnervensystems nimmt scheinbar die Giftempfindlichkeit der Tiere zu. Daphnien

und Copepoden sind schon wesentlich empfindlicher. Spritzt man das Gift bei Regenwürmern oder Fischen in den Hautmuskelschlauch oder in die Muskulatur, so tritt bei ersteren Sekretionsvermehrung und Lähmung, bei letzteren Respirationsstillstand ein. $^1/_{10000}$ ccm Ultrafiltrat tötete ein Meerschweinchen durch Respirationslähmung. Auch andere Warmblüter zeigen Augenmuskellähmungen, Hypo- oder Hypersekretion gewisser Drüsen, Absinken der Körperwärme. Sie sterben an Atmungslähmung. Die Sensibilität ist nicht verändert. Die Ausscheidung des Toxins erfolgt beim Frosch wochenlang durch die Niere. Sie nimmt allmählich ab. Nervensubstanz adsorbiert, wie es scheint, das Toxin besser als alle anderen Gewebe. Kolloidales Eisen entgiftet das Toxin vollkommen. Es scheint sich also um ein negativ geladenes Kolloid zu handeln. Ebenso vermag Tierkohle das Toxin zu adsorbieren. Durch Ultrafiltration wird das Toxin schon wesentlich von kolloidalen Beimengungen gereinigt. Bei Verwendung sehr dichter Ultrafilter bekommt man ein Filtrat, das frei von fällbarem Eiweiß ist. Die Inkubation wird nun aber auf 25 Tage und mehr erhöht. In Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform ist das Toxin unlöslich, ist also keine Lipoidsubstanz. Schwermetalle, Alkaloid- und Eiweißfällungsreagentien fällen das Toxin. Von Verdauungsfermenten wird es nicht zerstört. Es ist durch Kolloidmembranen dialysierbar. Die histologischen Veränderungen am Froschrückenmark sind im Großen und Ganzen die gleichen wie am Warmblüter. Das Botulinustoxin muß offenbar eine große chemische Affinität zu den Nervenzellen besitzen; es muß äußerst leicht in dieselben eindringen. Vielleicht findet eine fermentartige Wirkung auf die normalen Bestandteile der Nervenzelle statt und zwar so, daß durch Abbau giftige Substanzen gebildet werden, die in den Neuronen zentrifugal weiter wandern und sekundär eine curareähnliche Vergiftung setzen.

Die in den Bakteriennährlösungen enthaltene Glukose wird quantitativ abgebaut. Es konnte Schwefelwasserstoff, Kohlensäure, Wasserstoff, in kleinen Mengen niedere Fettsäuren, Aldehyde, ferner Buttersäure, normaler und Isobutylalkohol, Ammoniak und Trimethylamin mit Sicherheit nachgewiesen werden.

W. Patzschke (Hamburg): Über Hautsekrete und Menstruation.

Es wurde von E. Sieburg und W. Patzschke die Frage experimentell geprüft, ob menstruierende Frauen ein Gift ausscheiden.

Der in Nährlösungen suspendierte Schweiß von Frauen während und außerhalb der Menstruation wurde in zehnfacher Verdünnung einwirken gelassen

1. auf den isolierten Kaninchendünndarm und
2. auf das Froschherz.

In 25 Fällen zeigte sich kein Einfluß des Schweißes nicht menstruierender Frauen auf obige Präparate, in mehr als 20 Fällen kam es zu einer starken Erregung durch den Schweiß menstruierender Frauen am Kaninchendünndarm. Atropin wirkte antagonistisch. Am Eskulentenherz trat andererseits meist eine Lähmung, durch Atropinzusatz eine Erregung auf. Durch Azetylieren wurde die Wirkung der Substanz auf etwa das 1000fache verstärkt. Damit war klar, daß es sich hier um Cholin handle oder um

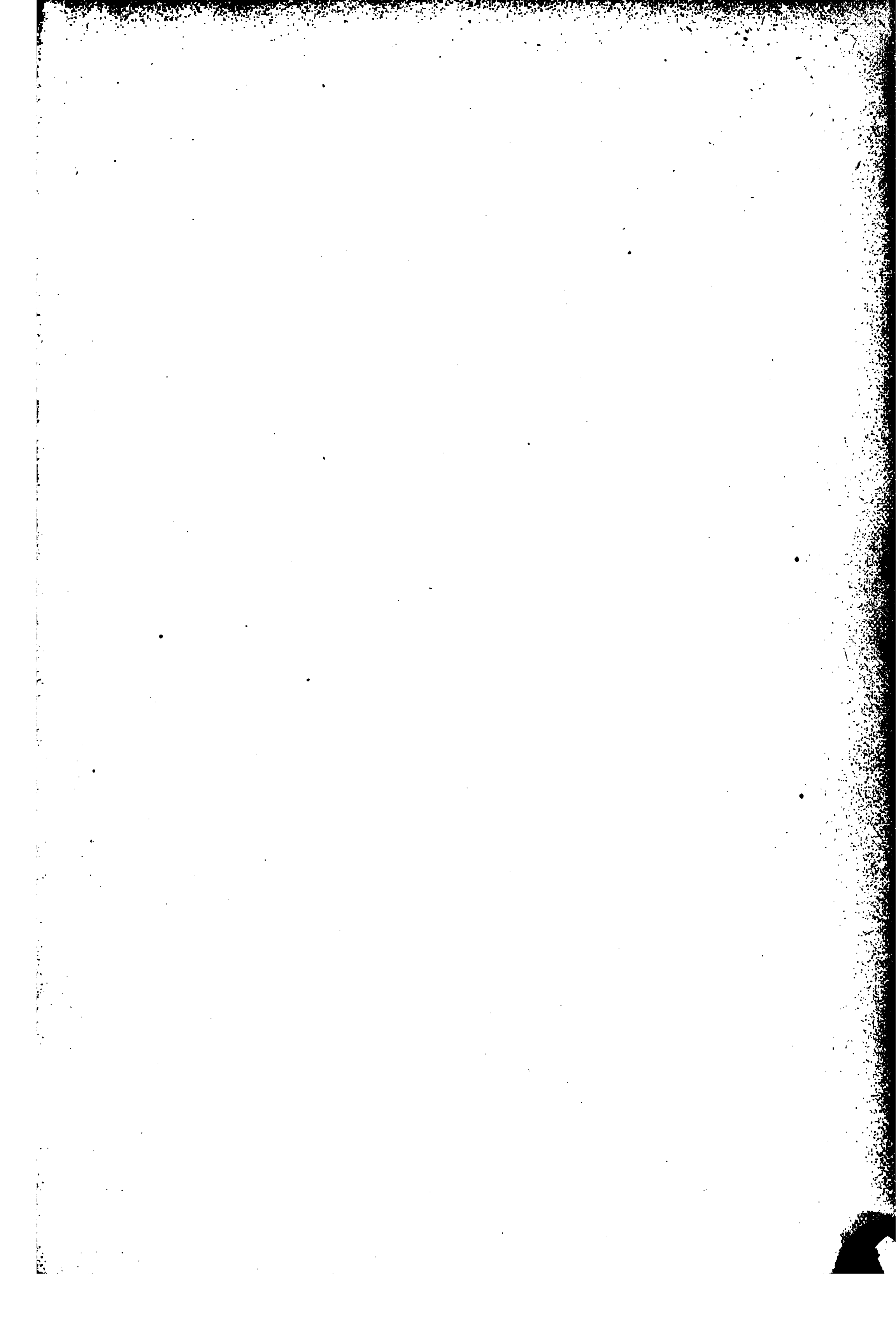
einen dem Cholin nahestehenden Körper. Die Menge des nur in den ersten Tagen der Menstruation ausgeschiedenen Cholins wurde auf 200 bis 600 mgr Cholin pro 1 Schweiß berechnet.

Im Blutserum fand sich ebenfalls eine allerdings viel geringere Vermehrung des Cholingehaltes während der ersten Menstruationstage.

Die Frage, ob das Cholin wirklich das Menotoxin Schicks ist, möchten die Autoren nicht ohne weiteres bejahen. Wahrscheinlich haben wir es in diesem Falle mit Zersetzungsprodukten des Cholins zu tun oder mit einer synergistischen Beeinflussung des Cholins durch ähnliche Substanzen.

Adolf Keßler (Hamburg): Das Verhalten der Calciumionen im menschlichen Serum bei der Kalktherapie.

Es wird mittels biologischer Methodik (Froschherz) gezeigt, in welcher Zeit nach intravenöser Injektion verschiedener Calksalze, die den Calkspiegel des menschlichen Blutserums etwa aufs doppelte erhöhen, der Calkspiegel wieder zur Norm zurückkehrt. Nach Calciumchlorid, -formiat, -proponiat, -laktat ist der normale Calciumspiegel nach etwa 25 Minuten wieder hergestellt. Daran ändert sich nichts, wenn man diese Calksalze zusammen mit Gelatine injiziert. Die Verweildauer eines Überschusses von Calciumionen im Serum wird zeitlich um etwa 25 % verlängert, wenn man die genannten Salze zusammen mit Gummi arabicum oder Agar-Agar in den Blutkreislauf einführt. Nach Calciumhypophosphit ist der Calciumionenüberschuß nach etwa 8 Minuten wieder ausgeglichen. Auch hier wird die Zeit durch Gelatine nicht beeinflußt, durch Gummi arabicum oder Agar-Agar-Zusatz aber auf das Doppelte verlängert. Nach Versuchen an Kaninchen bewirkt Lipaemie keine längere Verweildauer der intravenös eingeführten Calciumsalze im Serum.






The Ohio State University
3 2436 000987303
NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCHIV FUR PHA 001
RB1A65 V96
THE OHIO STATE UNIVERSITY BOOK DEPOSITORY
D AISLE SECT SHLF SIDE POS ITEM C
8 02 03 09 7 05 003 6